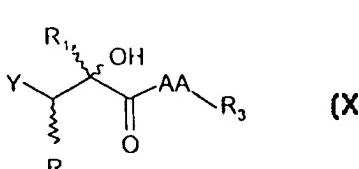




DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 259/06, 323/41, C07D 209/26, A61K 31/16, 31/40		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/47863 (43) Date de publication internationale: 29 octobre 1998 (29.10.98)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00801</p> <p>(22) Date de dépôt international: 21 avril 1998 (21.04.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/04971 22 avril 1997 (22.04.97) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): LABORATOIRES JACQUES LOGEAIS [FR/FR]; 71, avenue du Général de Gaulle, F-92137 Issy-les-Moulineaux Cedex (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): JEANPETIT, Christian [FR/FR]; 16c, rue François Debergue, F-78380 Bougival (FR). PRINGENT, Didier [FR/FR]; 9 bis, rue du Royaume, F-91440 Bures sur Yvette (FR). SETTEMBRE, Pierre-André [FR/FR]; 14, rue Jean Macé, F-78800 Houilles (FR). TRANCART, Marie-Michèle [FR/FR]; 3, avenue du Lycée, F-78960 Voisins le Bretonneux (FR).</p> <p>(74) Mandataires: DEMACHY, Charles etc.; Grosset-Fournier & Demachy S.a.r.l., 103, rue La Fayette, F-75481 Paris Cedex 10 (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i></p>	
<p>(54) Title: AMINO ACID DERIVATIVES INHIBITING EXTRACELLULAR MATRIX METALLOPROTEINASE AND TNF ALPHA RELEASE</p> <p>(54) Titre: DERIVES D'AMINO-ACIDES INHIBITEURS DES METALLOPROTEASES DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE ET DE LA LIBERATION DU TNF α</p>			
<p style="text-align: center;">  (X) </p>			
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns compounds of general formula (X) in which Y represents in particular $-\text{CONHOH}$, R_1 represents in particular a $C_3\text{--}C_{16}$ linear or branched or $C_3\text{--}C_6$ cyclized alkyl chain, R_2 represents in particular a $C_1\text{--}C_5$ alkyl group, AA represents an amino acid, or an amino acid sequence, and R_3 represents in particular a group of formula $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{SCH}_3$. The invention also concerns the pharmaceutical compositions containing them, and the methods for obtaining them.</p>			
<p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention a pour objet les composés de formule générale (X) dans laquelle Y représente notamment $-\text{CONHOH}$, R_1 représente notamment une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée en C_3 à C_{16}, ou cyclisée en C_3 à C_6, R_2 représente notamment un groupe alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, AA représente un acide aminé, ou un enchaînement d'acides aminés, et R_3 représente notamment un groupe de formule $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{SCH}_3$, les compositions pharmaceutiques les contenant, ainsi que leurs procédés d'obtention.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	VN	Viet Nam
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande		
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

DERIVES D'AMINO-ACIDES INHIBITEURS DES METALLOPROTEASES DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE ET DE LA LIBERATION DU TNF α

La présente invention concerne des nouveaux dérivés d'amino-acides possédant une activité inhibitrice de métalloprotéases de la matrice extracellulaire, et plus particulièrement la gélatinase, un procédé pour la production de ces dérivés et des compositions pharmaceutiques les contenant. Ces dérivés possèdent également une activité d'inhibition de la libération du TNF α (Tumor Necrosis Factor ou facteur de nécrose tumorale) ainsi que de la production de TGF α (Tumor Growth Factor ou facteur de croissance tumorale).

La dégradation de la matrice extracellulaire est principalement due à l'action enzymatique des métalloprotéases (MMP).

L'activité enzymatique de ces métalloprotéases est physiologiquement régulée par des inhibiteurs naturels tels que les TIMP (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase ou inhibiteur tissulaire des métalloprotéases) ou l'alpha-2-macroglobuline. Un déséquilibre dans la production des enzymes et de leurs inhibiteurs conduit à une activité protéasique élevée observée dans des pathologies impliquant un processus de dégradation de la matrice extracellulaire.

Les composés ayant la propriété d'inhiber l'action des métalloprotéases impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire telles que les collagénases, gélatinases et stromélysines peuvent donc être utiles dans le traitement de pathologies dans lesquelles les métalloprotéases sont impliquées telles que l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, l'ostéoporose, l'ulcération de la cornée, les périodontites, les gingivites ou l'invasion tumorale et la prolifération métastatique, l'athérosclérose, le SIDA, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ces exemples n'étant pas limitatifs.

Le TNF α est une cytokine proinflammatoire qui est produite initialement sous la forme d'un précurseur inactif de 28 kDa. Le clivage de ce précurseur conduit à la libération d'une forme active de 17 kDa impliquée dans de nombreuses pathologies inflammatoires, immunologiques, infectieuses ou malignes. Des composés inhibant la libération de TNF α peuvent donc être utiles dans le traitement de nombreuses pathologies dans lesquelles le TNF α est impliqué telles que l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la sclérose en plaques, le choc septique, le cancer ou la cachexie associée à une immunodéficience, ces exemples n'étant pas limitatifs.

Le TGF α est un facteur de croissance faisant partie de la famille de l'EGF (Epidermal Growth Factor ou facteur de croissance épidermique). Il est produit par les tissus embryonnaires, les kératinocytes, les macrophages, les éosinophiles, les épithéliums (glande mammaire et cornée), le pancréas, la muqueuse gastrique, l'hypophyse et le cerveau.

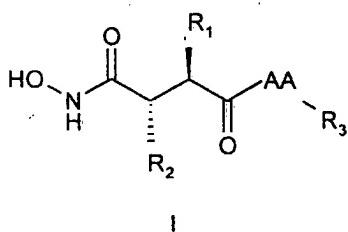
Le TGF α interagit avec le récepteur de l'EGF ; il s'ensuit une cascade de réactions aboutissant à la mitose. Le TGF α est également mitogène pour les cellules tumorales.

Le TGF α induit la transformation et la croissance de cellules *in vitro*.

Une surproduction de TGF α est observée dans les tumeurs ainsi que dans les lignées cellulaires dérivées de tumeur mammaire. Le TGF α est également impliqué dans l'angiogénèse. Il stimule également l'hypercalcémie et inhibe la sécrétion acide gastrique. Enfin, il est impliqué dans les réactions inflammatoires.

Des composés inhibant la production de TGF α peuvent donc être utiles dans le traitement de pathologies où le TGF α est impliqué telles que le cancer, le psoriasis, l'eczéma, la formation de chéloïdes, la rétinopathie diabétique, l'athérosclérose, les maladies inflammatoires, ces exemples n'étant pas limitatifs.

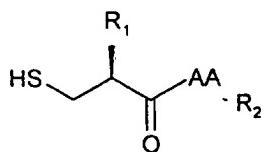
De nombreux inhibiteurs des MMP et/ou de la libération de TNF sont déjà connus, les plus actifs étant les dérivés d'acide hydroxamique de formule générale I :



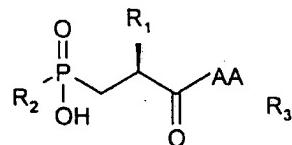
I

ou R₁ représente une chaîne alkyle généralement isobutyle et AA un acide aminé ou un enchaînement d'acides aminés. De tels composés sont décrits par exemple dans les demandes de brevet EP 0214639, WO 93/20047, WO 94/02447, WO 94/21625, WO 94/10990, WO 95/06031. Des inhibiteurs de MMP inhibant la production de TGF α sont décrits dans la demande internationale WO 96/25156.

D'autres composés ont été décrits comme inhibiteurs de métalloprotéases de la matrice dans lesquels la fonction hydroxamique a été remplacée par une fonction thiol (formule générale II) ou phosphinique (formule générale III).

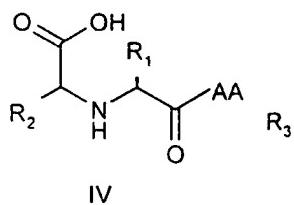


II



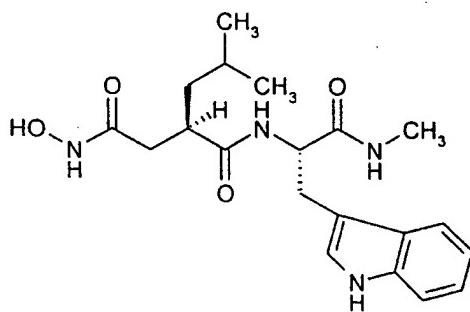
III

Enfin des dérivés de N-carboxyméthyl peptides ont été également revendiqués (formule générale IV)

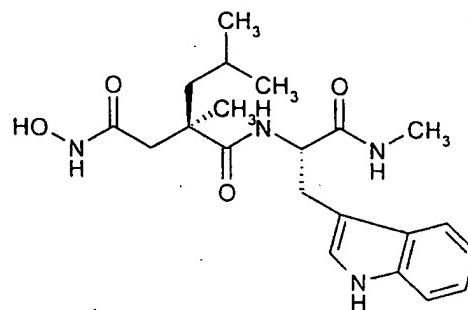


Dans ces différentes familles, le résidu R₁ interagit avec le sous-site S'1 des différentes enzymes. La stéréochimie du carbone portant ce résidu est essentielle pour l'activité et doit être de configuration précise, R, dans le cas des dérivés hydroxamiques (J. Enzyme Inhibition, (1987), 2, 1-22) et phosphiniques. Aucun des brevets existants décrivant des inhibiteurs de MMP ne mentionne de disubstitution sur le carbone portant R₁.

La substitution de ce carbone est donc d'une extrême importance pour l'activité et il a été montré en particulier que la substitution de l'hydrogène de ce carbone par un reste méthyle induit une perte d'activité d'un facteur 300 entre le composé V et le composé VI (J. Am. Chem. Soc. (1995), 117, 4671-4682).

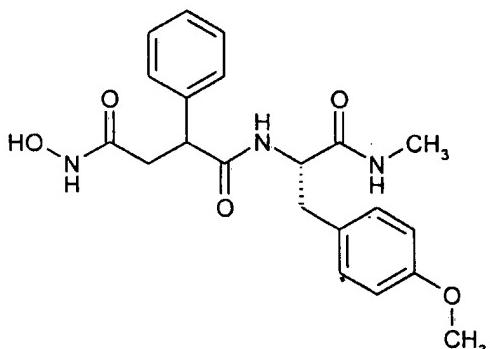


V Ki = 2 nM



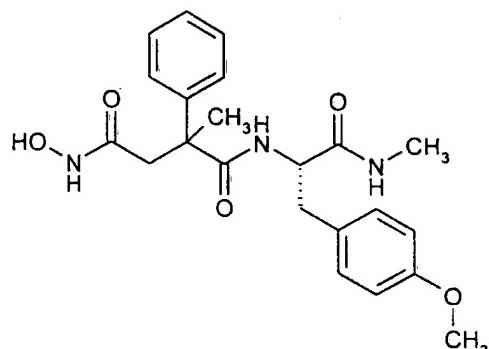
VI Ki = 630 nM

R.P. ROBINSON et al. (Bioorg. Med. Chem. Letters (1996), 6, 1719-1724) ont également étudiés la substitution de ce carbone. La gem disubstitution conduit systématiquement à une perte importante d'activité (composé VII versus composés VIII et IX)



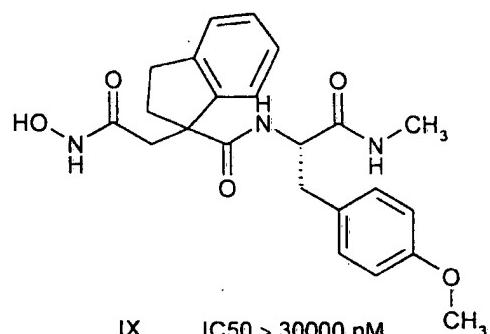
VII

IC50 = 40 nM



VIII

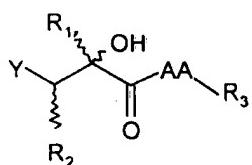
IC50 = 3800 nM



IX

IC50 > 30000 nM

La présente invention découle de la découverte faite par les Inventeurs, que, de façon tout à fait inattendue compte tenu de l'état de la technique exposé ci-dessus, les composés de formule générale X suivante :



X

caractérisés par une gem disubstitution de ce carbone avec un résidu R₁ et une fonction alcool sont des inhibiteurs puissants des métalloprotéases de la matrice extracellulaire, et plus particulièrement de la gélatinase (concentration inhibitrice à 50 % : IC50 < 200 nM). Ces composés inhibent également la libération de TNF α de macrophages de souris stimulés par du LPS (lipopolysaccharides) (IC50 : 10 à 0,01 μ M) ainsi que la production de TGF α .

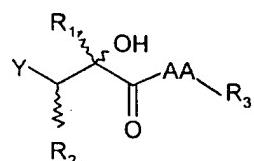
La présente invention a pour but de fournir de nouveaux composés inhibiteurs des métalloprotéases, et/ou de la libération de TNF α et/ou de la production de TGF α , les

différentes activités d'inhibition de ces composés étant comparables voire supérieures à celles des composés de l'état de la technique décrit ci-dessus.

La présente invention a également pour but de fournir de nouveaux médicaments contenant à titre de principe actif les nouveaux composés susmentionnés, et présentant l'avantage de posséder une meilleure biodisponibilité que les composés de l'état de la technique décrit ci-dessus.

La présente invention a également pour but l'utilisation des nouveaux composés susmentionnés pour la préparation de nouveaux médicaments décrits ci-dessus, susceptibles d'être utilisés dans le cadre du traitement de pathologies dans lesquelles les métalloprotéases de la matrice extracellulaire et/ou le TNF α sont impliqués ainsi que les pathologies dans lesquelles une surproduction de TGF α est impliquée.

La présente invention a pour objet les composés de formule générale (X) suivante :

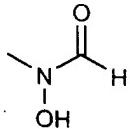


X

dans laquelle :

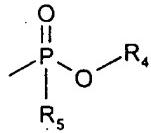
- Y représente :

- - CONHOH, ou
- - SH, ou
- un groupe de formule



ou

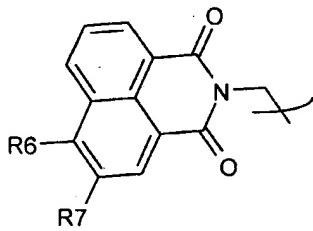
- un groupe de formule



dans lequel :

- • R₄ représente -H, ou un groupe alkyle en C₁ à C₆, ou un groupe phénylalkyle dans lequel le groupe alkyle est en C₁ à C₆,

- • R₅ représente un groupe de formule



dans lequel :

- • • R_6 représente -H, ou un groupe alkoxy en C₁ à C₆, ou un groupe benzyloxy,
- • • R_7 représente -H, ou un atome d'halogène tel que -Cl ou -Br,

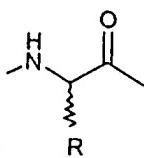
- R_1 représente :

- une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée en C₃ à C₁₆, ou cyclisée en C₃ à C₆, ladite chaîne comportant le cas échéant un hétéroatome tel que O, S ou N,
- un groupe phenoxyalkyle, ou phénylalkyle, substitués ou non, ou un groupe hétéroarylalkyle, le groupe alkyle étant en C₂ à C₅,

- R_2 représente :

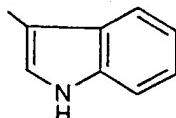
- un atome d'hydrogène, ou,
- un groupe alkyle en C₁ à C₅, ou alkylidène en C₂ à C₅, ou
- un hydroxyle, un alkoxy en C₁ à C₆ ou un benzyloxy, à condition que Y représente -CONHOH lorsque R_2 représente un hydroxyle, ou
- un groupe hydroxyméthyle, ou alkoxymercure en C₁ à C₆, ou
- un groupe arylalkyle dans lequel la partie alkyle est en C₁ à C₆, un groupe aryloxyméthyle, un groupe arylthiométhyle, un groupe hétéroarylthiométhyle, dans lesquels aryle désigne un reste phényle éventuellement substitué, notamment par -OH, -OCH₃, un groupe alkyle en C₁ à C₃ linéaire ou ramifié, un halogène tel que -Cl ou -Br, un groupe aminé tel que -NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOOR₁₀, R₁₀ représentant un groupe alkyle en C₁ à C₃ linéaire ou ramifié, ou
- un groupe phtalimido alkyle dans lequel la partie alkyle est en C₁ à C₆, ou
- un groupe alkoxy carbonylméthyle (alkoxy désignant méthoxy, éthoxy), un benzyloxycarbonylméthyle, un acetyléméthyle, à condition dans ces trois cas que Y représente -SH,

- AA représente un acide aminé, ou un enchaînement d'acides aminés, ces acides aminés étant naturels ou non, et avantageusement de configuration absolue S, notamment un acide aminé de formule



dans laquelle R représente :

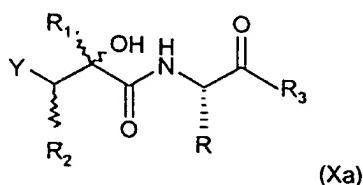
- une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée en C₁ à C₄,
- un groupe -CH₂-Y dans lequel Y représente un cycle de 4 à 6 atomes de carbone dans le cycle, comportant le cas échéant un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, S ou N, l'edit cycle étant aromatique ou non, le cas échéant substitué notamment par un ou plusieurs groupes -OCH₃, -NO₂, -NH₂, ou par un ou plusieurs atomes d'halogène notamment choisis parmi -Cl, -Br, -F et -I,
- un groupe de formule



- R₃ représente un groupe de formule -NH-(R₈)_n-R₉ dans laquelle :

- n représente 0 ou 1,
- R₈ représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée, de 1 à 8 atomes de carbone, comportant le cas échéant un ou plusieurs hétéroatomes tels que O ou S,
- R₉ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, nitrile, morpholino, phényle, méthoxy, hydroxyle, thiométhyle, ou un groupe de formule -CH(NH₂) = N-OH, ou un groupe -N(CH₃)₂.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés caractérisés par la formule générale (Xa) suivante :



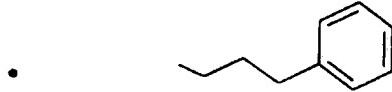
dans laquelle :

- Y représente -CONHOH,

- R₁ représente :

- -CH(CH₃)₂,

- -CH₂-CH(CH₃)₂,



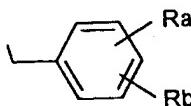
- R₂ représente :

- un groupe alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, notamment un groupe méthyle, ou propyle,
- un hydroxyle, ou
- un groupe alkoxy de 1 à 5 atomes de carbone, notamment un groupe méthoxy,

- R représente :

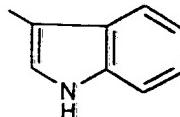
- -C(CH₃)₃,
- -CH₂-CH(CH₃)₂,

- un groupe



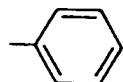
aromatique ou non, dans lequel R_a et R_b, indépendamment l'un de l'autre, représentent -H, -Cl, -Br, -I, -F, -OCH₃, -NO₂, -NH₂,

- un groupe de formule

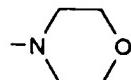


- R₃ représente un groupe -NH-(CH₂)_{n1}-R₉ dans lequel :

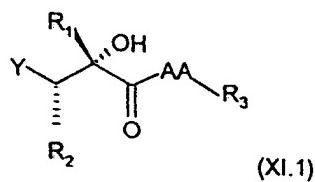
- n₁ représente 0, 1 ou 2,
- R₉ représente -CH₃, -C≡N, -COOCH₃, -SCH₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O-(CH₂)₂-OCH₃, -CH(NH₂)=N-OH,



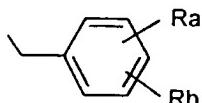
ou



Des composés particulièrement préférés dans le cadre de la présente invention sont ceux possédant une stéréochimie telle que les substituants R₁ et R₂ sont positionnés en anti par rapport au reste succinique selon la formule (XI.1) suivante:

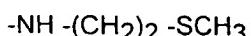


L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de composés préférés, ceux répondant aux formules X ou Xa susmentionnées, dans lesquelles R représente un groupe de formule

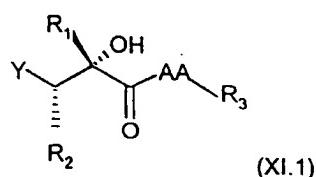


dans laquelle R_a et R_b représentent un atome d'halogène, notamment un atome de chlore.

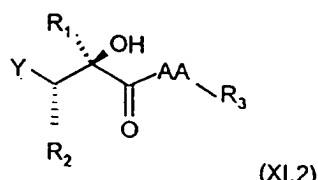
L'invention a également plus particulièrement pour objet, à titre de composés préférés, ceux répondant aux formules X ou Xa susmentionnées, dans lesquelles R₃ représente un groupe de formule



L'invention a également pour objet tout mélange comprenant, d'une part des composés de formule (XI.1) suivante :

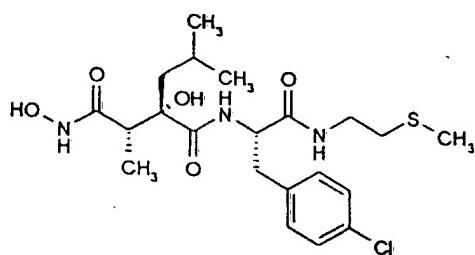


dans laquelle Y, R₁ et R₂, AA et R₃ sont tels que définis ci-dessus,
et, d'autre part des composés de formule (XI.2) suivante :

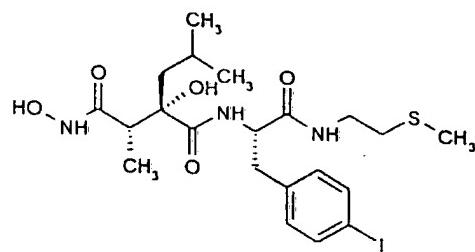


dans laquelle Y, R₁, R₂, AA et R₃ ont la signification indiquée ci-dessus,
la proportion des composés (XI.1) et (XI.2) dans le mélange étant avantageusement
d'environ 50 % à environ 99 % pour le composé de formule (XI.1) et d'environ 50 % à
environ 1 % pour le composé de formule (XI.2).

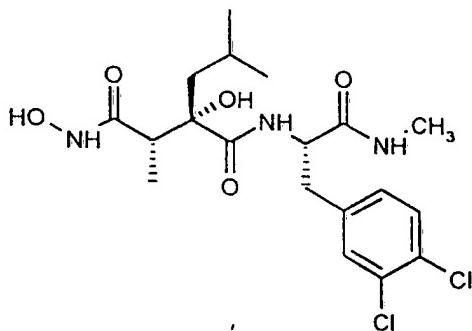
Des composés particulièrement préférés dans le cadre de la présente invention sont ceux répondant aux formules suivantes :



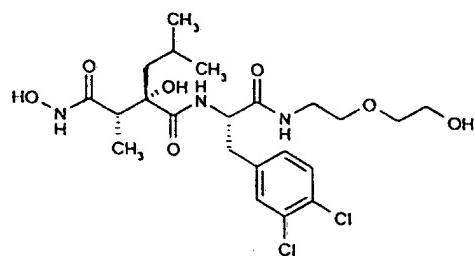
Exemple 13



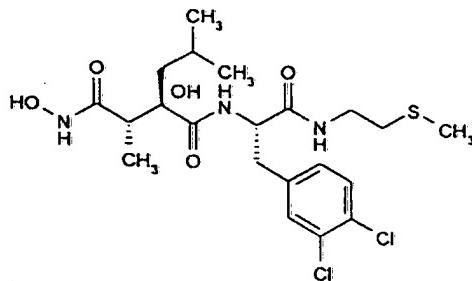
Exemple 15



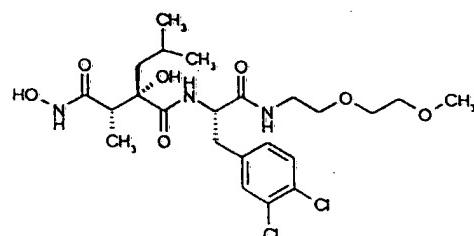
Exemple 18



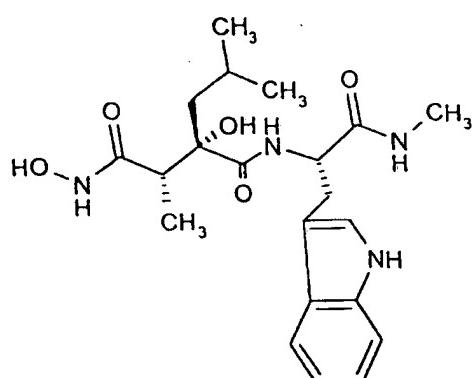
Exemple 19



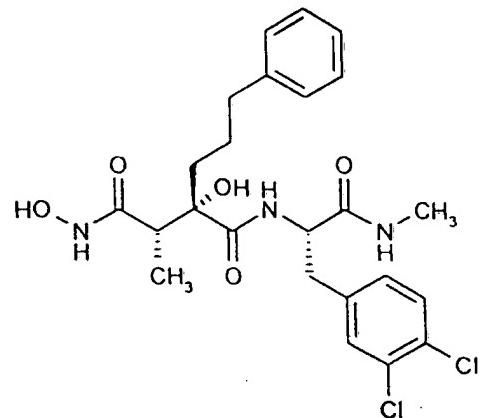
Exemple 21



Exemple 23



Exemple 26



Exemple 33

L'invention a également pour objet toute composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un (ou plusieurs) composé(s) et/ou un (ou plusieurs) mélange(s), tels que décrits ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Avantageusement les compositions pharmaceutiques selon l'invention, se présentent sous une forme administrable par voie orale, ou parentérale, ou rectale.

De préférence, les compositions pharmaceutiques selon l'invention, sont caractérisées en ce que la posologie en principe actif est d'environ 0,1 à environ 500 mg/kg/jour, de préférence de 1 à 300 mg/kg/jour par voies orale et rectale, et d'environ 0,1 µg/kg/jour à 1 mg/kg/jour par voie parentérale.

Des compositions pharmaceutiques préférées selon l'invention, se présentent sous une forme administrable par voie orale, en dose unitaire de 1 mg à 250 mg de principe actif par prise, et de préférence de 10 mg à 250 mg de principe actif par prise, à raison de 1 à 4 prises par jour.

Des compositions pharmaceutiques également préférées selon l'invention, se présentent sous une forme administrable par voie parentérale, en dose unitaire de 1µg à 50 mg de principe actif par injection, à raison de 1 à 2 injections par jour.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'un (ou plusieurs) composé(s) et/ou d'un (ou plusieurs) mélange(s), tels que décrits ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies humaines ou animales dans lesquelles sont impliqués les métalloprotéases, et/ou le TNF α , et/ou le TGF α .

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un (ou plusieurs) composé(s) et/ou d'un (ou plusieurs) mélange(s), tels que décrits ci-dessus, pour la préparation d'un médicament ayant la propriété d'inhiber l'action des métalloprotéases impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire, telles que les collagénases, gélatinases et stromélysines, ce médicament étant destiné au traitement de pathologies humaines ou animales liées à cette action des métalloprotéases, notamment au traitement:

- de l'arthrite rhumatoïde,
- de l'ostéoarthrite,
- de l'ostéoporose,
- de l'ulcération de la cornée,
- des périodontites,
- des gingivites,
- des invasions tumorales,
- de la prolifération métastatique,
- de l'athérosclérose,
- du SIDA,
- des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin,

- des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un (ou plusieurs) composé(s) et/ou d'un (ou plusieurs) mélange(s), tels que décrits ci-dessus, pour la préparation d'un médicament ayant la propriété d'inhiber la libération de TNF α à partir de son précurseur inactif, ce médicament étant destiné au traitement de pathologies humaines ou animales, dans lesquelles le TNF α est impliqué, notamment au traitement des pathologies inflammatoires, immunologiques, infectieuses ou malignes, telles que :

- l'arthrite rhumatoïde,
- la maladie de Crohn,
- la sclérose en plaques,
- le choc septique,
- le cancer,
- la cachexie associée à une immunodéficience.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un (ou plusieurs) composé(s) et/ou d'un (ou plusieurs) mélange(s), tels que décrits ci-dessus, pour la préparation d'un médicament ayant la propriété d'inhiber la production de TGF α , ce médicament étant destiné au traitement de pathologies humaines ou animales dans lesquelles le TGF α est impliqué, telles que :

- le cancer,
- le psoriasis,
- l'eczéma,
- la formation de chéloïdes,
- la rétinopathie diabétique,
- l'athérosclérose,
- les maladies inflammatoires.

D'une manière générale, les différentes pathologies susceptibles d'être traitées dans le cadre de la présente invention peuvent être classées de la façon suivante :

I. Syndrome de réponse inflammatoire systémique, dont :

- les sépticémies, notamment à germe gram positif, à germe gram négatif, fongiques, ou la méningococcémie,
- les traumatismes et hémorragies,
- les brûlures,
- les expositions aux radiations ionisantes,
- la pancréatite aigüe,
- le syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte.

II. Les blessures de reperfusion, telles que l'ischémie de reperfusion.

III. Les maladies cardiovasculaires, telles que :
- l'infarctus du myocarde,

- l'insuffisance cardiaque congestive.

IV. Les maladies infectieuses, dont :

- le SIDA,

- la méningite,

- l'hépatite,

- l'arthrite;

- la périarthrite,

- la pneumonie,

- l'épiglottite,

- l'infection à E. Coli 0157:H7,

- le syndrome urémique hémolytique,

- le purpura thrombocytopénique thrombolytique,

- le paludisme,

- la dengue hémorragique,

- la leishmaniose,

- la lèpre,

- le choc septique,

- la myosite à streptocoque,

- la gangrène gazeuse,

- la tuberculose,

- l'orchite,

- la maladie du légionnaire,

- la maladie de lyme,

- la grippe,

- la mononucléose infectieuse dans le lymphome de Burkitt,

- le cancer du rhinopharynx,

- l'encéphalite virale.

V. En obstétrique, gynécologie, dont :

- l'accouchement prématuré,

- la fausse couche,

- la stérilité.

VI. Les maladies inflammatoires autoimmunes, dont :

- l'arthrite rhumatoïde, et les arthropathies séronégatives,

- l'ostéoarthrite,

- la maladie de Crohn, colite ulcéreuse,

- le lupus érythémateux,

- l'iridocyclite, l'uvéite et l'inflammation du nerf optique,

- la fibrose pulmonaire idiopathique,

- la vascularite systémique et la granulomatose de Wegener.

- la sarcoïdose,
 - l'orchite.
- VII. Les maladies allergiques et atopiques, dont :
- l'asthme,
 - les rhinites allergiques,
 - l'eczéma,
 - la dermatite de contact allergique,
 - la conjonctivite allergique,
 - la pneumonite d'hypersensibilité.
- VIII. Les maladies malignes, dont :
- la leucémie lymphoblastique aigüe,
 - la leucémie monocytaire aigüe,
 - la leucémie myéloïde chronique,
 - la leucémie lymphocytaire chronique,
 - la maladie d'Hodgkin,
 - la splénomégalie myéloïde,
 - le sarcome de Kaposi,
 - le carcinome colorectal,
 - l'histiocytose maligne,
 - le syndrome paranéoplasique et l'hypercaliémie des maladies malignes.
- IX. Les transplantations, dont :
- le rejet de greffe,
 - la réaction du greffon contre l'hôte.
- X. La cachexie.
- XI. Les maladies congénitales, dont :
- la mucoviscidose,
 - la lymphohistiocytose familiale,
 - l'anémie drépanocytaire.
- XII. Les maladies dermatologiques, dont :
- le psoriasis,
 - l'allopécie.
- XIII. Les maladies neurologiques, dont :
- la sclérose en plaques,
 - les maux de têtes.
- XIV. Les maladies rénales, dont :
- le syndrome néphrétique,
 - l'hémodialyse,
 - l'urémie.

XV. Les traitements toxiques, dont :

- la thérapie à OKT3,
- la thérapie anti-CD3,
- la thérapie à la cytokine,
- la chimiothérapie,
- la radiothérapie,
- l'intoxication chronique aux salicylates.

XVI. Les maladies métaboliques, idiopathiques, dont :

- la maladie de Wilson,
- l'hémochromatose,
- la déficience en α 1-antitrypsine;
- les diabètes,
- la thyroïdite d'Hashimoto,
- l'ostéoporose.

L'invention a également pour objet les procédés de préparation des composés ou des mélanges décrits ci-dessus, et faisant l'objet de la description qui suit.

Les abréviations utilisées dans la description des procédés de préparation de l'invention et de la description détaillée de la partie expérimentale ci-après, sont les suivantes :

AcOEt	Acétate d'éthyle
AD-mix α	Mélange α de dihydroxylation asymétrique
AD-mix β	Mélange β de dihydroxylation asymétrique
Ar	Aromatique
Buli	Butyl lithium
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
DCC	Dicyclohexyle carbodiimide
DIPEA	Diisopropyl éthylamine
DMF	Diméthylformamide
Et ₂ O	Ether diéthylique
HMPT	Hexaméthylphosphoretriamide
HOBT	Hydroxybenzotriazole
LDA	Diisopropyle amidure de lithium
LHMSA	Hexaméthyldisyle amidure de lithium
MeOH	Méthanol
Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium
NEt ₃	Triéthylamine
PyBop	Tris pyrrolidino benzotriazolyl oxyphosphonium, hexafluorophosphate
tBuOH	Tert-butanol
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyrane
TMSCl	Chlorure de triméthylsilyle
Tos	Paratoluènesulfonate
WSC	Carbodiimide soluble dans l'eau

Les composés selon l'invention dans laquelle Y est un groupe CONHOH (encore désignés ci-après composés de formule XV) peuvent être obtenus selon le schéma I suivant :

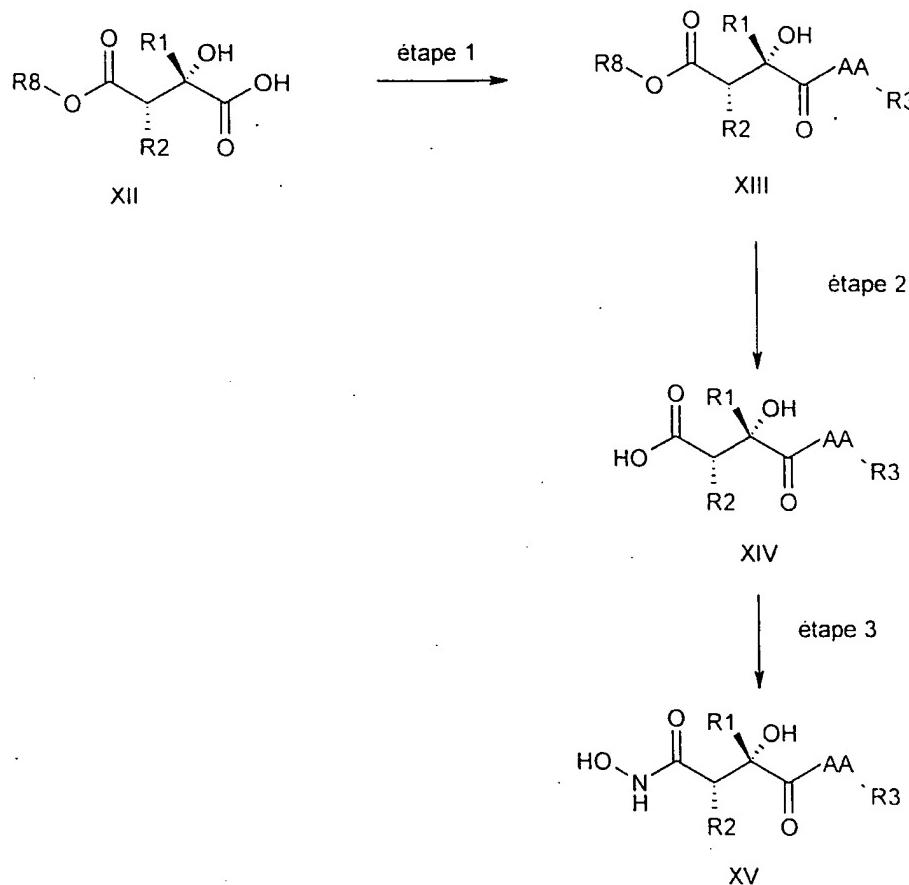


Schéma I

dans lequel :

- l'étape 1 consiste à condenser l'acide α -hydroxysuccinique XII (où R₈ est un groupe protecteur compatible avec les différents éléments de la molécule tel que t-butyle ou benzyle) avec un reste AA-R₃ où AA et R₃ sont tels que définis précédemment, par une méthode de couplage utilisée en synthèse peptidique et de préférence le PyBop à température ambiante durant 1 à 24 h (dans le cas où R₂ = OH, les alcools peuvent être protégés au préalable avec par exemple un dérivé silylé),
- l'étape 2 consiste à hydrolyser l'ester XIII obtenu à l'étape précédente en acide carboxylique XIV avec de l'acide trifluoroacétique, notamment à température ambiante dans un solvant tel que CH₂Cl₂ durant 1 à 10 h lorsque R₈ est t-butyle, ou à hydrogénolysé l'ester XIII en acide XIV avec par exemple H₂ Pd/C lorsque R₈ est benzyle (notamment sous pression atmosphérique dans un solvant polaire tel que l'éthanol durant 30 minutes à 10 h),
- dans l'étape 3, l'acide hydroxamique XV est formé par réaction de l'hydroxylamine, l'hydroxylamine O protégée ou l'hydroxylamine N,O diprotégée, préférentiellement avec l'hydroxylamine O-THP ou l'hydroxylamine O-benzyle (lorsque R₂ est différent d'alkylidène, aryloxyméthyle et

hétéroarylthiométhyle) en présence d'un réactif de couplage tel que DCC/HOBt ou WSC/HOBt à température ambiante dans un solvant tel que THF, CH₂Cl₂ ou DMF pendant 1 à 24 h (lorsque R₂ = OH, les alcools sont protégés au préalable avec par exemple TMSCl) ; les hydroxylamines O ou N-O (di)protégées sont ensuite déprotégées suivant la nature du groupe protecteur par exemple en milieu acide pour l'hydroxylamine O-THP (notamment à température ambiante dans un mélange THF-H₂O pendant 1 à 24 h) ou H₂ Pd/C pour l'hydroxylamine O-benzyle (notamment sous pression atmosphérique dans un solvant polaire tel que l'éthanol pendant 30 minutes à 10 h).

Les composés XIV et XV peuvent également être obtenus lorsque R₂ est différent de d'hétéroarylthiométhyle et R₁ différent d'hétéroarylalkyle par la suite des réactions du schéma 2 suivant :

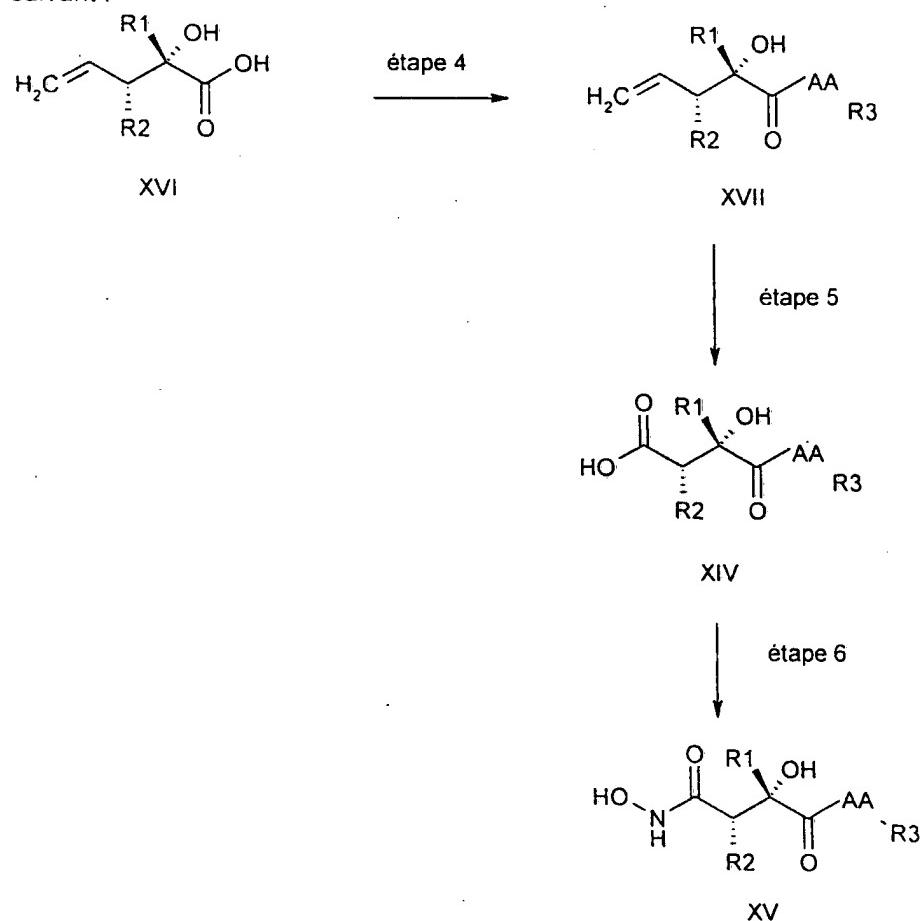


Schéma 2

dans lequel :

- les étapes 4 et 6 sont réalisées comme dans les étapes 1 et 3 du schéma 1 respectivement, et à partir des composés XVI et XIV, ce qui conduit aux composés de formule XVII et XV respectivement,
- l'étape 5 consiste à oxyder la double liaison éthylénique du composé de formule XVII en acide notamment par ozonolyse (par exemple à -60°C dans CH₂Cl₂ jusqu'à obtention d'une coloration bleue persistante) puis oxydation (notamment à température ambiante avec NaClO₂ et NaH₂PO₄

dans tBuOH-H₂O durant 15 h) ou directement par KMnO₄/NaIO₄ (notamment à température ambiante dans un mélange tBuOH-H₂O durant 1 à 10 h), ce qui conduit au composé de formule XIV.

Les composés XIV et XV peuvent également être également préparés selon la suite de réactions (sauf R₂ = OH, alkoxy ou benzyloxy) du schéma 3 suivant :

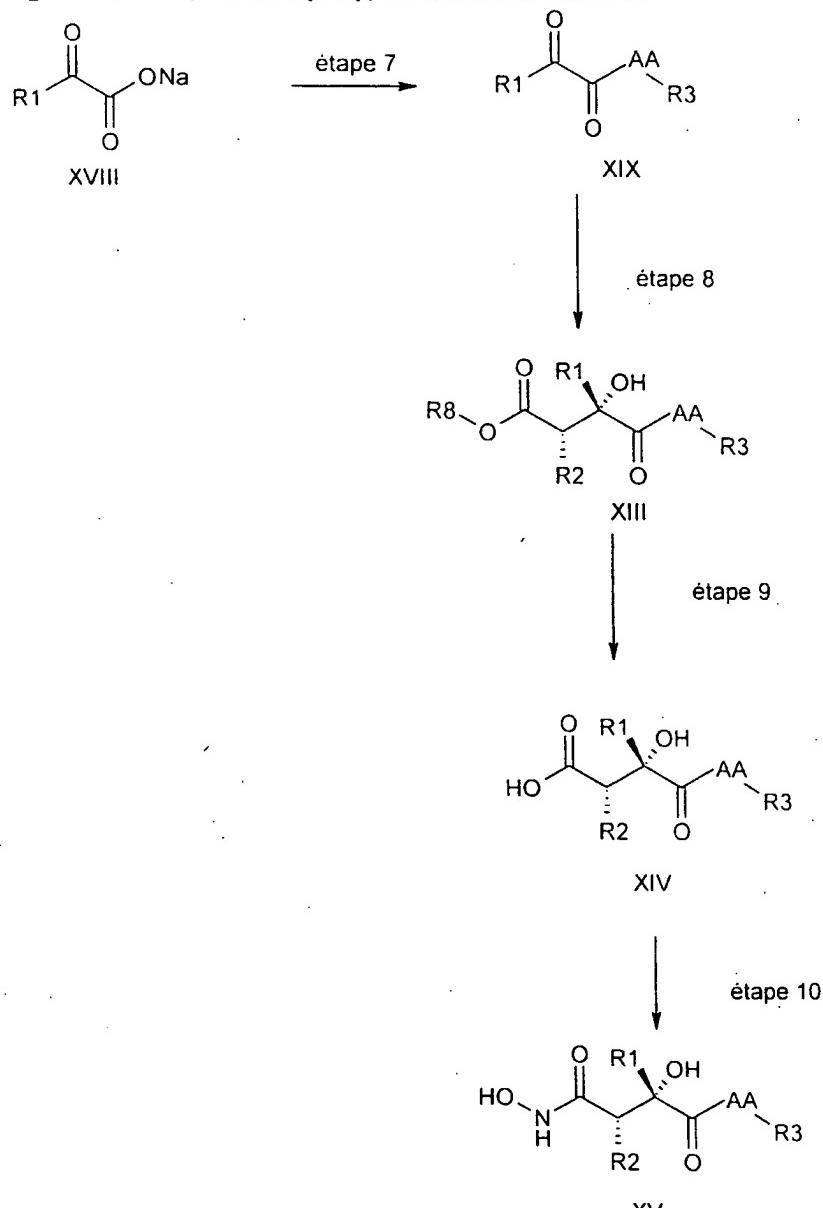
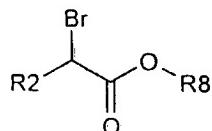


Schéma 3

dans lequel :

- les étapes 9 et 10 sont identiques aux étapes 2 et 3 du schéma 1 et sont réalisées à partir des composés XIII et XIV respectivement, ce qui conduit aux composés XIV et XV respectivement,

- l'étape 7 consiste à faire réagir le sel de sodium d'un cétoacide XVIII avec AA-R₃ au moyen d'un agent de couplage, par exemple le chlorure d'oxalyle avec du DMF à température ambiante durant 1 à 10 h,
- l'étape 8 consiste en une réaction de Réformatsky (Rathke, Org. Reac. 22, 423-460, 1975) entre le composé XIX et un bromo-ester de formule :



Les acides succiniques XII peuvent être préparés par réaction de Réformatsky réalisée comme précédemment selon le schéma 4 suivant entre d'une part un composé de formule R₂-CHBr-CO-OR₈ dans laquelle R₂ est tel que défini ci-dessus (sauf R₂ = OH, alkoxy, benzyloxy) et R₈ est tel que défini ci-après, et, d'autre part, un composé de formule XX dans laquelle R₁ est tel que défini ci-dessus, et R₉ est tel que défini ci-après :

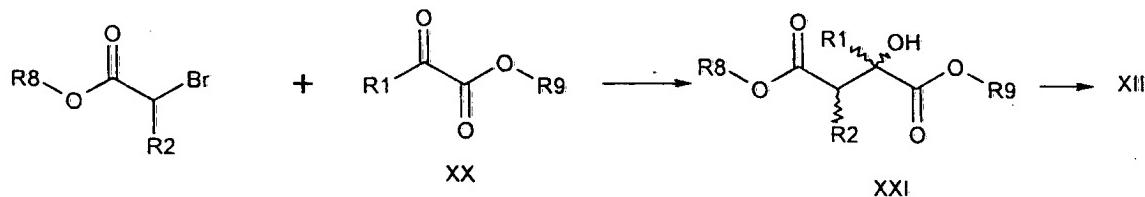


Schéma 4

dans lequel R₈ et R₉ sont des groupes protecteurs d'acides carboxyliques qui peuvent être clivés de façon sélective : R₉ peut être par exemple un reste benzyle sensible à l'hydrogénolyse catalytique et R₈ un groupe éthyle saponifiable ou t-butyle sensible à l'hydrolyse acide.

Dans ces conditions, la réaction fournit un mélange des quatre diastéréoisomères de formule XXI qui peuvent être séparés par exemple par une méthode chromatographique pour fournir les composés XII.

Les composés XII peuvent également être obtenus par les oxazolidinones d'Evans (J. Am. Chem. Soc. 104, 1737-1739, 1982; J. Am. Chem. Soc. 112, 8215-8216, 1990) selon la suite de réactions (sauf R₂ = OH, alkoxy ou benzyloxy) du schéma 5 suivant :

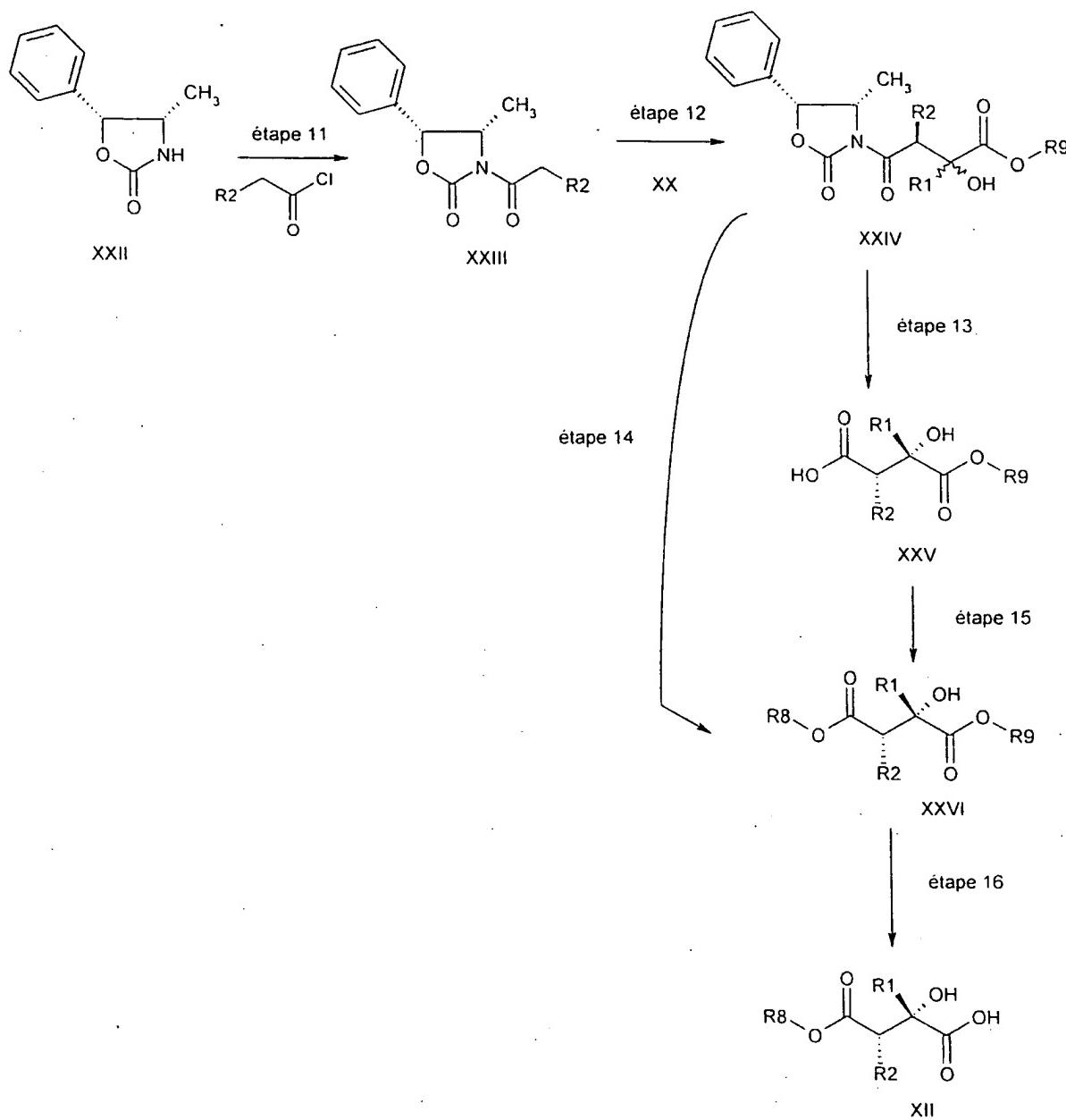
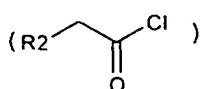


Schéma 5

dans lequel :

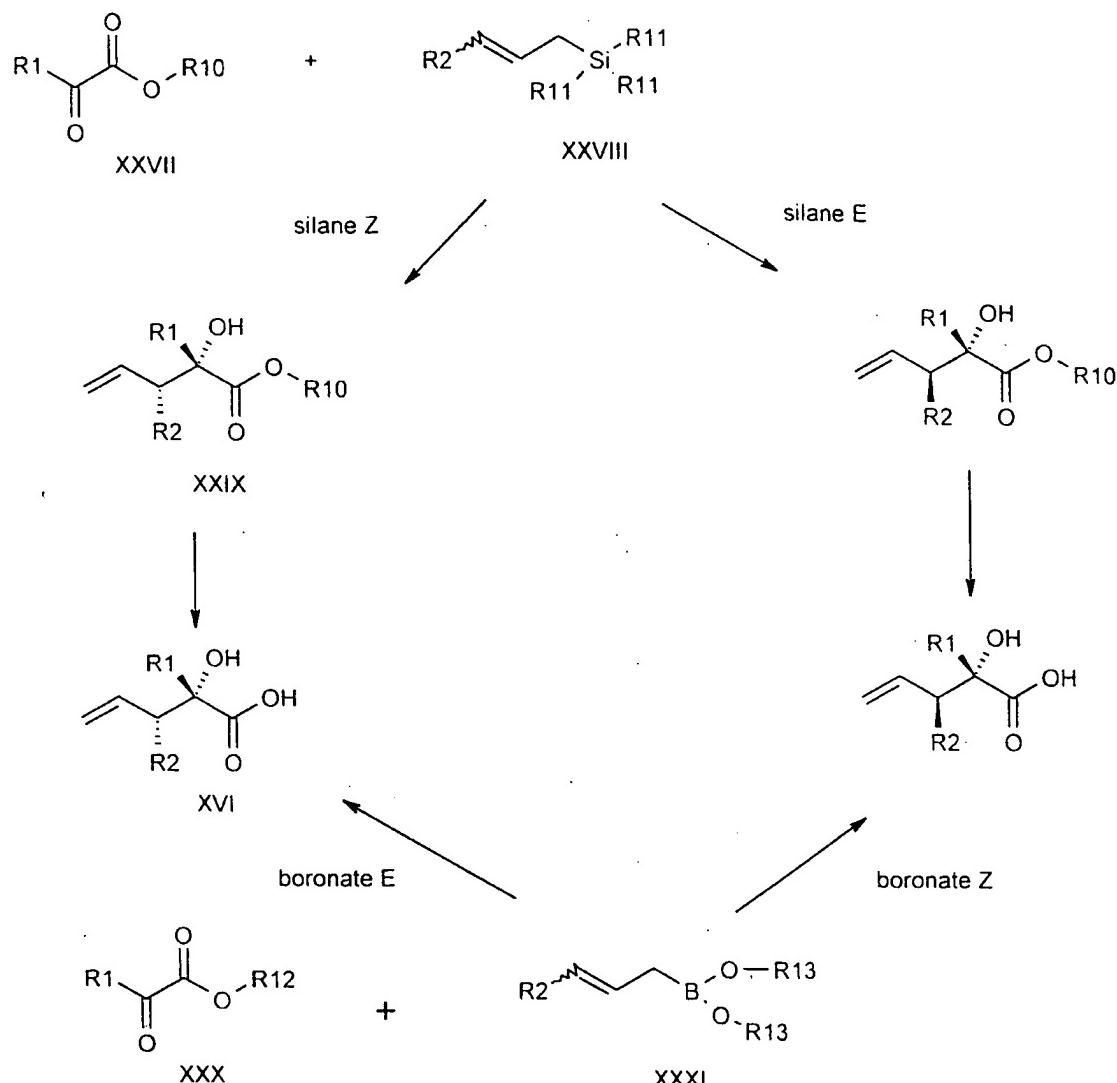
- l'étape 11 consiste à acyler l'oxazolidinone XXII préalablement traitée au Buli (notamment à -70°C dans le THF) ou au NaH (notamment à 0°C dans le THF) par un chlorure d'acide



(notamment à température ambiante pendant 15 h), dans lequel R_2 et tel que défini ci-dessus,

- l'étape 12 consiste à condenser l'énolate du dérivé XXIII (préparé par l'action d'une base, par exemple LDA, LHMSA à -60°C dans le THF pendant 30 minutes ou un acide de Lewis, par exemple TiCl₄ à 0°C dans CH₂Cl₂ pendant 1 h) avec un cétoester XX, notamment à -60°C dans le THF ou CH₂Cl₂ pendant 2 h, Rg étant un groupe protecteur d'acide carboxylique (chiral ou non) compatible avec l'étape suivante ; dans ces conditions, la réaction conduit à un mélange de stéréoisomères qui peuvent être séparés par exemple par une méthode chromatographique,
- l'étape 13 consiste à cliver la copule chirale du composé XXIV avec une base aqueuse par exemple KOH aqueux (2N) compatible avec Rg soit par LiOOH (préparé à partir de LiOH + H₂O₂) de manière à obtenir l'acide carboxylique XXV, notamment dans un mélange THF-H₂O à température ambiante pendant 1h30,
- l'étape 14 consiste à cliver la copule du composé XXIV avec une base organique par exemple MeOMgBr, LiOBr, notamment dans le THF à 0°C pendant 1h30, compatible avec Rg de façon à obtenir l'ester directement,
- l'étape 15 consiste à protéger l'acide carboxylique du composé XXV avec un groupe protecteur Rg; Rg et Rg doivent pouvoir être clivés sélectivement, par exemple Rg = t-butyle (isobutène dans CH₂Cl₂ en présence d'une quantité catalytique d'acide tel que l'acide sulfurique à température ambiante dans un récipient fermé pendant 1 à 24 h) et Rg = benzyle (K₂CO₃ dans l'acetonitrile en présence d'un halogénure de benzyle à 80°C pendant 1 à 10 h),
- l'étape 16 consiste à hydrolyser le groupe protecteur Rg du composé XXVI soit en milieu basique par exemple NaOH aqueux ou en milieu acide par exemple acide trifluoroacétique ou à hydrogénoliser par exemple H₂ Pd/C, dépendant de la structure Rg de façon à obtenir les acides succiniques de la même manière que précédemment.

Une méthode d'obtention des composés de structure XVI consiste à réaliser une réaction d'aldolisation à partir d'un céto-ester XXVII et d'un alcène XXVIII (notamment en présence d'un acide de Lewis tel que SnCl₄ à -80°C dans un solvant tel que CH₂Cl₂ durant 5 minutes à 2 h), ou à partir d'un céto-acide (sous forme de sel de sodium ou triéthylamine) XXX et un d'alcène XXXI (notamment à température ambiante entre 1 et 10 h dans un mélange THF-H₂O) selon le schéma 6 suivant :



dans lequel :

- R_1 et R_2 ont la même signification que dans le schéma 2,
- R_{10} est un alkyle éventuellement ramifié en C₁-C₁₂, un benzyle ou un composé optiquement pur tel que l'acide mandélique estérifié par un alkyle en C₁-C₃ linéaire ou ramifié, ou un benzyle,
- R_{11} est un alkyle en C₁-C₃ linéaire ou ramifié, ou un chlore,
- R_{12} est le sodium ou la triéthylamine,
- R_{13} est l'hydrogène, un alkyle en C₁-C₃ linéaire ou ramifié ; R_{13} peut également représenter un enchaînement formant un cycle avec l'atome de bore tel que par exemple le di-isopropyltartrate,
- les réactions sont diastéréosélectives et conduisent aux dérivés de stéréochimie **XVI** si la double liaison est de géométrie **Z** pour les composés **XXVIII** et de géométrie **E** pour les composés **XXXI**.

Une méthode plus particulièrement préférée consiste à prendre comme substituant R₁₀ un composé optiquement pur tel que l'acide mandélique éthyle ester, ce qui permet l'obtention des composés XVI optiquement purs.

Les composés XXIX et XVI peuvent également permettre l'obtention de l'acide XII selon le schéma réactionnel 7 suivant :

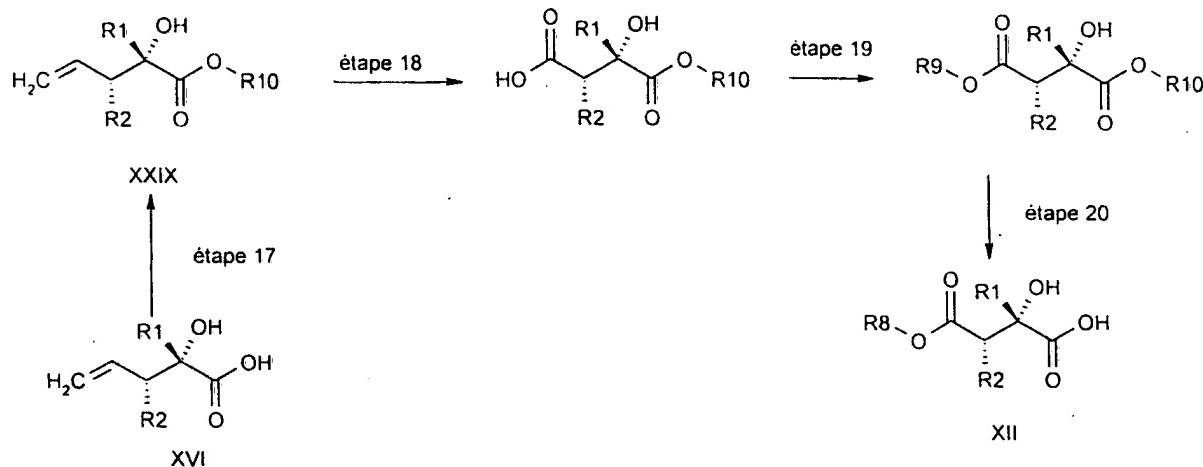


Schéma 7

dans lequel :

- l'étape 17 consiste à estérifier le composé XVI de façon à obtenir un des composés XXIX, par exemple un ester de benzyle ou mandélique avec PyBop,
- l'étape 18 consiste à oxyder la double liaison du composé XXIX de façon identique à l'étape 5 du schéma 2,
- l'étape 19 consiste à protéger l'acide carboxylique avec un groupe R₉ compatible avec la déprotection du groupe R₁₀, par exemple R₉ est t-butyle lorsque R₁₀ est le mandélate d'éthyle,
- l'étape 20 consiste à déprotéger l'acide portant R₁₀ de façon identique à l'étape 16 du schéma 5, ce qui conduit à l'obtention du composé de formule XII.

Les céto-acides ou esters XX, XXVII, XXX lorsqu'ils ne sont pas commerciaux peuvent être préparés par le schéma réactionnel 8 suivant :

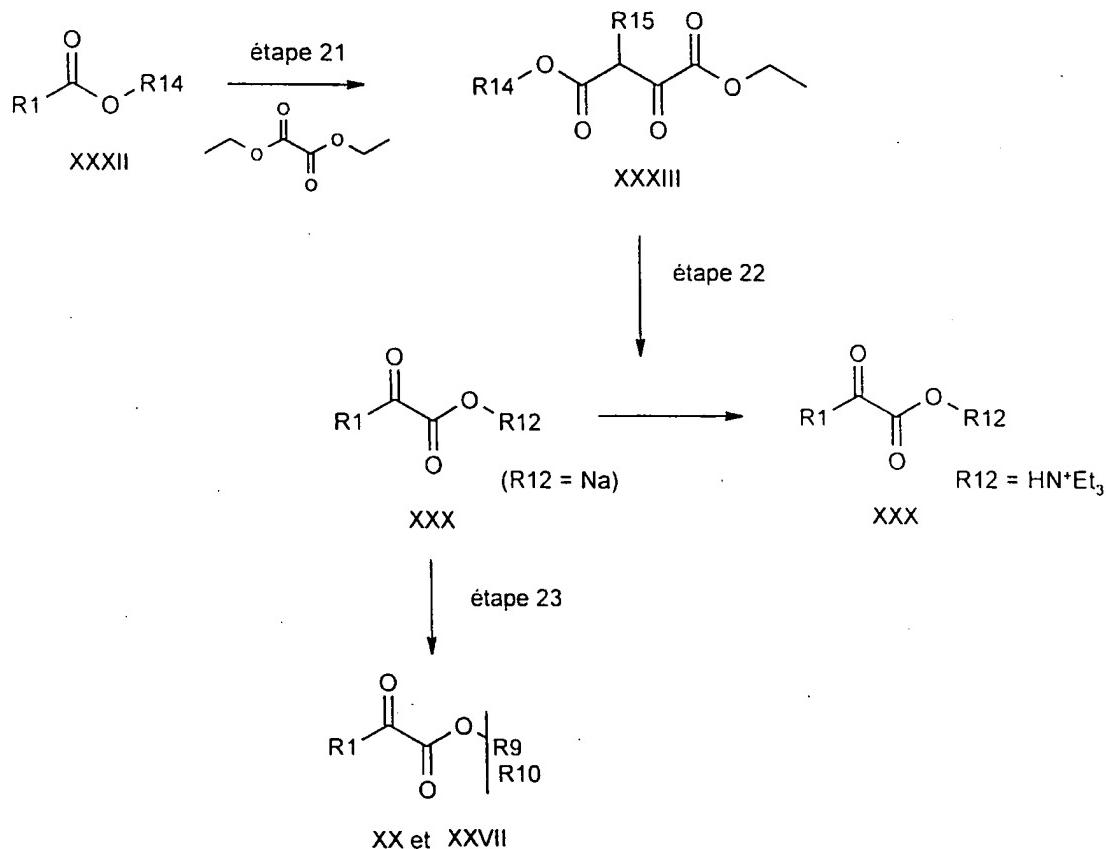


Schéma 8

dans lequel :

- R₁₄ est un alkyle en C1-C3 linéaire ou ramifié,
- R₁₅ est R₁ moins un carbone,
- R₉, R₁₀ et R₁₂ sont comme précédemment,
- l'étape 21 consiste à faire réagir sur l'ester correspondant en présence d'une base, par exemple tBuOK, l'oxalate de diéthyle (addition de l'oxalate de diéthyle sur tBuOK, dans l'éther diéthylique, à t < 10°C puis addition de l'ester à température ambiante et agitation à cette température 15 h),
- l'étape 22 consiste à hydrolyser à chaud en milieu acide, par exemple acide sulfurique 5N, les esters puis neutraliser par une base, par exemple la soude pour obtenir le produit XXX (R₁₂ = Na⁺),
- le composé XXX (R₂ = HN⁺Et₃) est aisément obtenu par traitement du sel de sodium par du chlorhydrate de triéthylamine,
- l'étape 23 consiste à estérifier le composé XXX (R₁₂ = Na⁺) par les méthodes classiques d'estérification, par exemple, chlorure d'oxalyle, DMF.

Les dérivés silylés XXVIII de géométrie Z peuvent être obtenus selon le schéma 9 suivant

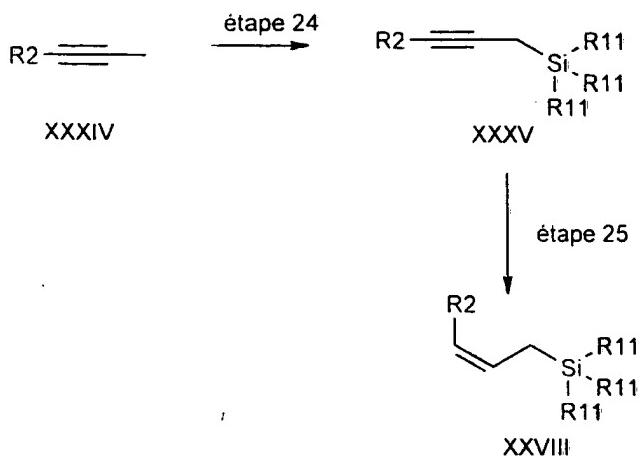


Schéma 9

dans lequel :

- R_2 est tel que décrit dans le schéma 2,
- R_{11} est tel que décrit plus haut,
- l'étape 24 consiste à réaliser une alkylation d'un alcyne au moyen d'une base par exemple t-BuLi (notamment dans l'éther diéthylique à -70°C), avec $\text{ClSi}(\text{R}_{11})_3$ (notamment à -70°C dans l'éther diéthylique puis à température ambiante entre 5 et 45 minutes),
- l'étape 25 consiste à réduire la triple liaison en double liaison par un réducteur tel que hydrogène en présence d'un catalyseur tel que Nickel acétate/ NaBH_4 dans l'éthanol à pression atmosphérique pendant 2 h.

Une autre méthode pour obtenir le dérivé XXVIII ($\text{R}_2 = \text{CH}_3$) est décrite ci-après dans le schéma 10 :

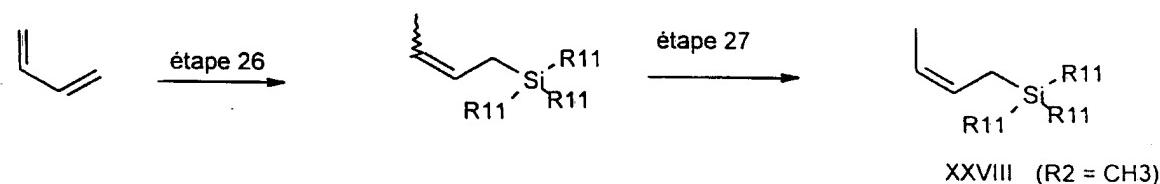


Schéma 10

dans lequel :

- R_{11} est tel que décrit précédemment,
- l'étape 26 consiste à faire réagir un alkylsilane avec le butadiène en présence de triéthylaluminium et de Ni acétylacétonate dans un récipient fermé, notamment à 60°C durant 5 à 20 h,
- le composé obtenu est un mélange E + Z,
- l'étape 27 consiste à isomériser la double liaison par chauffage puis à distiller le produit.

Les acides hydroxamiques pour lesquels R2 = OH ou alkoxy ou benzyloxy peuvent être obtenus selon le schéma 11 suivant :

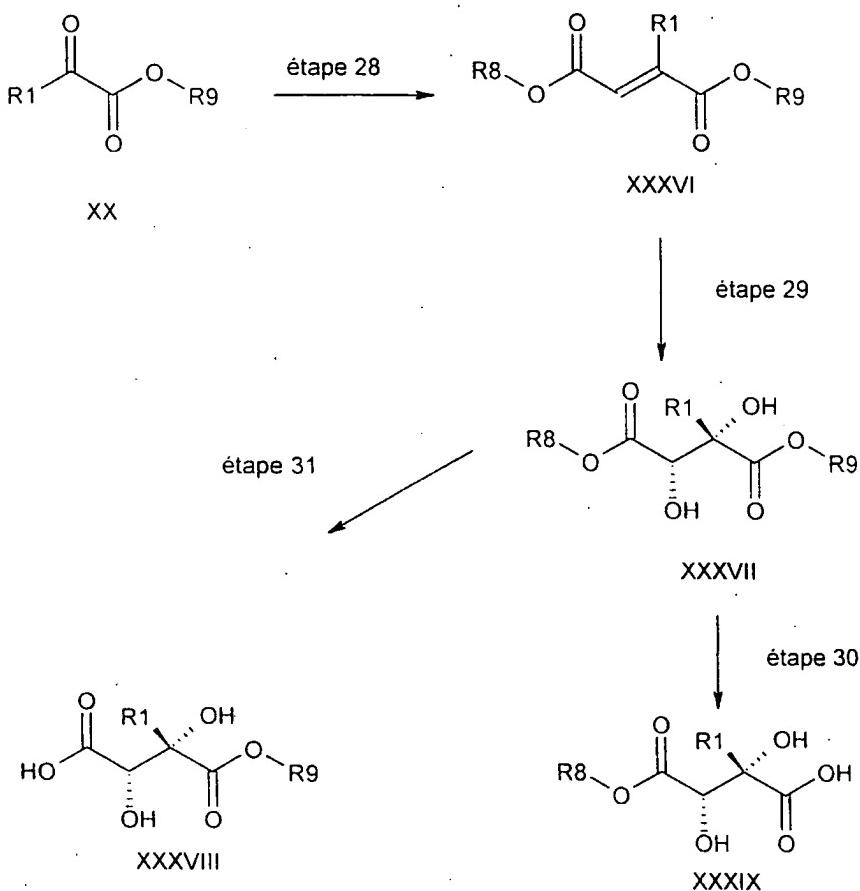


Schéma 11

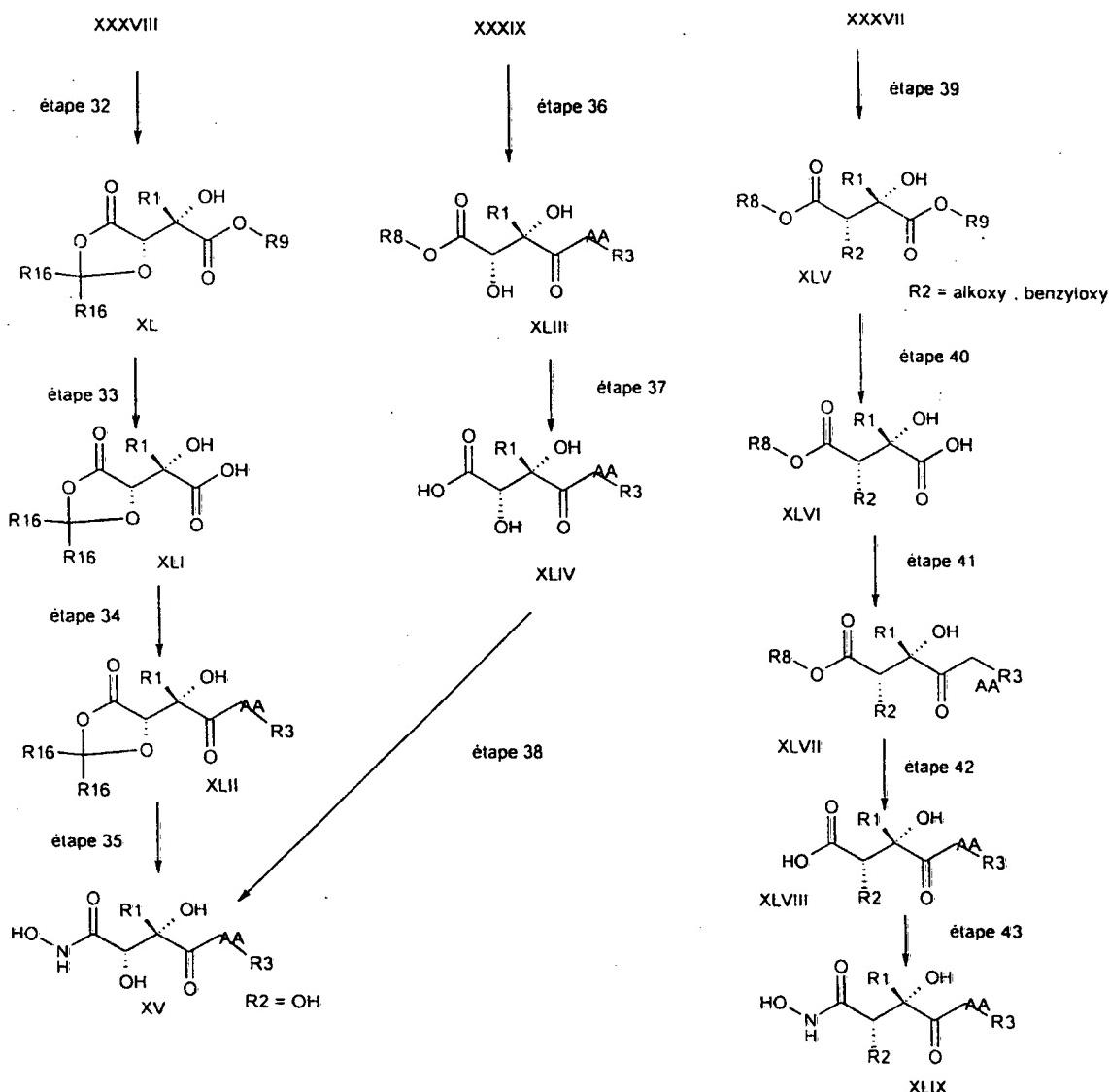
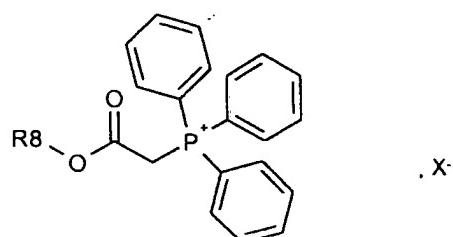


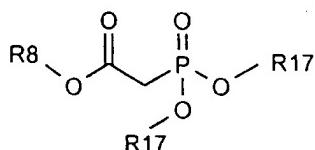
Schéma 11 (suite)

dans lequel :

- R₁, R₈, R₉ sont tels que décrits dans le schéma 4 sauf lorsque R₂ = benzyloxy, R₈ et R₉ ne peuvent être clivés par hydrogénolyse,
- R₁₆ sont des alkyles en C₁-C₅ linéaires ou ramifiés ou représente un enchaînement et forme un cycle avec les deux atomes d'oxygène,
- l'étape 28 consiste à réaliser une réaction de Wittig entre les composés XX et un sel de phosphonium de structure :



(X étant un halogène) dans le DMF à température ambiante durant 1 à 10 h ou un phosphonate de structure :



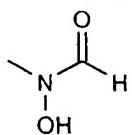
R₁₇ étant un alkyle en C₁-C₃, linéaire ou ramifié,

cette réaction permettant de conduire à un mélange d'alcènes E et Z qui doivent être séparés, par exemple, par une méthode chromatographique de manière à obtenir un composé XXXVI de géométrie E,

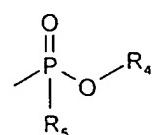
- l'étape 29 consiste à réaliser une hydroxylation asymétrique de Sharpless (Chem. Rev. 2483-2547, 1994) en présence d'AD-mix β et de méthanesulfonamide, notamment dans un mélange tBuOH-H₂O à température ambiante durant 1 à 10 h ; cette réaction conduit à un produit optiquement pur ; l'utilisation d'AD-mix α ou β sur l'alcène Z conduit aux deux autres diastéréoisomères,
- l'étape 30 est identique à l'étape 16 du schéma 5,
- l'étape 31 consiste à hydrolyser l'ester en acide carboxylique en milieu basique ou acide dépendant de la structure de R_g,
- l'étape 32 consiste à protéger l' α -hydroxyacide sous forme de dioxolane en le faisant réagir avec un acétal, par exemple 2,2-diméthoxypropane dans le DMF à 50°C, 15 h,
- l'étape 33 consiste à déprotéger par hydrogénolyse l'ester, le groupe R_g dans ce cas est exclusivement de type benzylque pour être compatible avec le dioxolane qui ne supporte pas le milieu acide ou basique aqueux,
- l'étape 34 consiste à coupler l'amino-acide AA-R₃ par une méthode compatible avec le dioxolane, par exemple PyBop comme précédemment,
- l'étape 35 consiste à substituer le dioxolane par l'hydroxylamine, notamment dans un mélange MeOH-H₂O à -20°C pendant 1 à 15 minutes,
- les étapes 36, 37 et 38 sont identiques aux étapes 1,2 et 3 du schéma 1,
- l'étape 39 consiste à alkyler l'alcool secondaire en le faisant réagir avec une base, par exemple NaH, puis un électrophile, par exemple, un halogénure d'alkyle ou de benzyle, notamment dans le THF à température ambiante durant 1 à 10 h,
- l'étape 40 est identique à l'étape 16 du schéma 5,
- les étapes 41, 42 et 43 sont identiques aux étapes 1, 2 et 3 du schéma 1.

Les composés selon l'invention dans laquelle Y =

SH,



et



peuvent être obtenus selon le schéma 12 suivant :

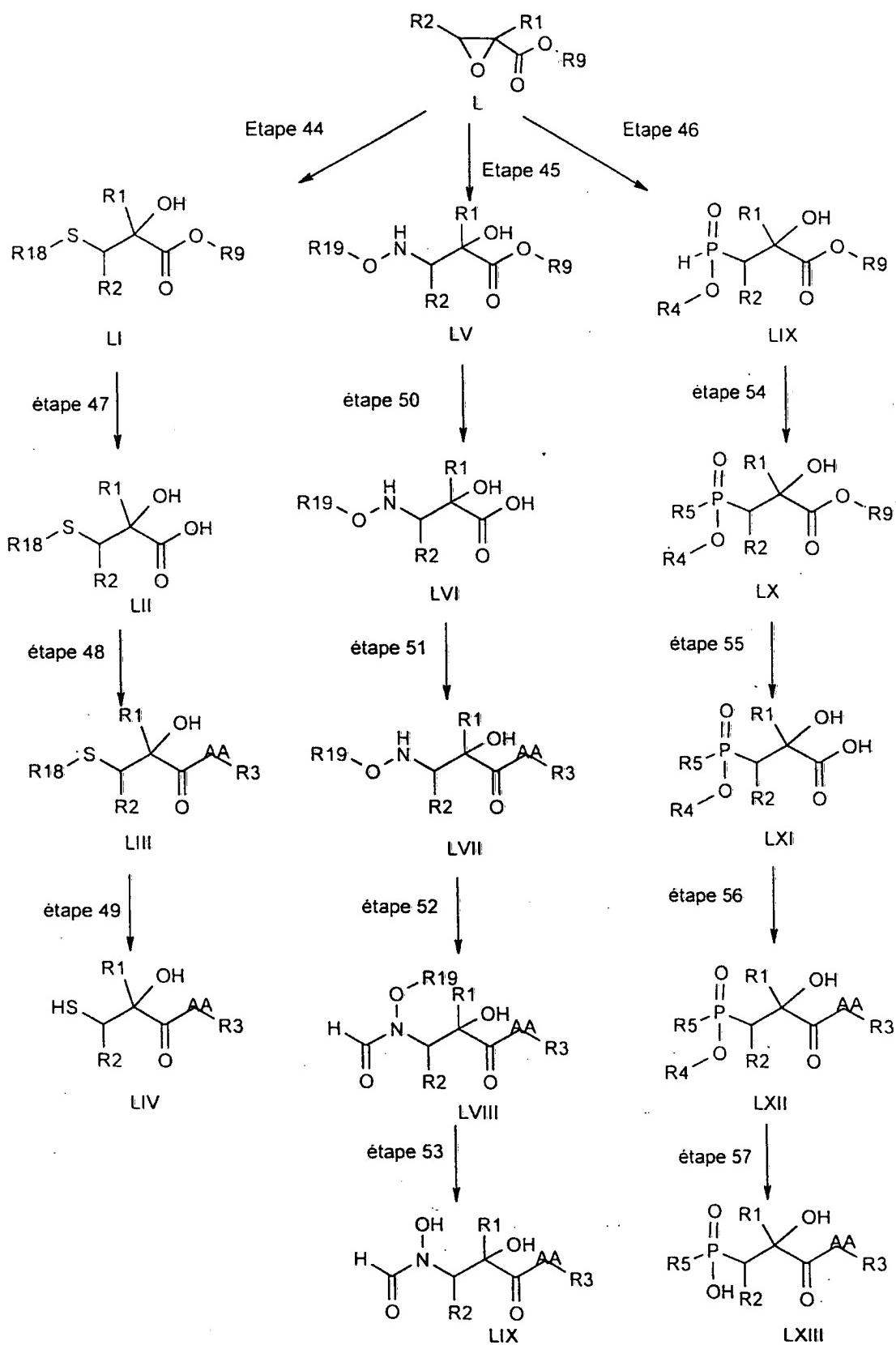
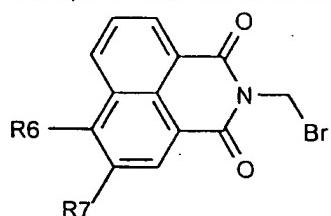


Schéma 12

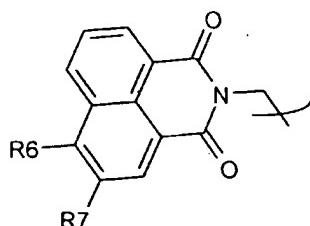
dans lequel :

- l'étape 44 consiste à ouvrir un époxyde de formule L dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis ci-dessus, et R₉ est un groupe protecteur d'acide carboxylique, notamment un reste benzyle sensible à l'hydrogénolyse catalytique, cette ouverture de l'époxyde L étant effectuée par un nucléophile par exemple un thiol protégé par un groupe R₁₈ compatible avec R₉, par exemple un benzyle dans le méthanol durant 1 h à 60°C,
- l'étape 47 consiste à déprotéger l'ester LI, par exemple avec de l'acide trifluoroacétique comme précédemment,
- l'étape 48 est identique à l'étape 1 du schéma 1, et réalisé à partir du compose LII obtenu à l'étape précédente,
- l'étape 49 consiste à déprotéger le soufre par exemple avec du sodium dans l'ammoniac liquide, notamment à -60°C durant 5 à 15 minutes,
- l'étape 45 consiste à ouvrir l'époxyde L par de l'hydroxylamine protégée telle que définie précédemment, par exemple, R₁₉ = benzyle ou THP comme précédemment,
- l'étape 50 consiste à déprotéger l'ester LV par une méthode compatible avec R₁₉,
- l'étape 51 est identique à l'étape 48, et réalisée à partir du composé LVI obtenu à l'étape précédente,
- l'étape 52 consiste à faire réagir l'hydroxylamine LVII avec de l'acide formique et de l'anhydride acétique, notamment à une température d'au moins 100°C durant 1 à 15 h,
- l'étape 53 consiste à cliver R₁₉ sur le composé LVIII avec par exemple H₂ Pd/C ou HCl 1N dépendant de la structure de R₁₉ comme précédemment,
- l'étape 46 consiste à ouvrir un époxyde L par de l'acide hypophosphoreux de formule H₃PO₂ puis esterification avec un agent de couplage tel que DCC et un groupe R₄OH dans lequel R₄ est tel que défini ci-dessus, en présence par exemple de triméthylorthoformate et de tétraméthylguanidine à température ambiante pendant 5 h,
- l'étape 54 consiste à traiter le composé LIX avec un composé de formule :



(préparé selon les méthodes décrites dans la littérature) dans laquelle R₆ et R₇ sont tels que définis ci-dessus, notamment dans CH₂Cl₂ en présence de bis triméthylsilyle acétamide à température ambiante pendant 5 h,

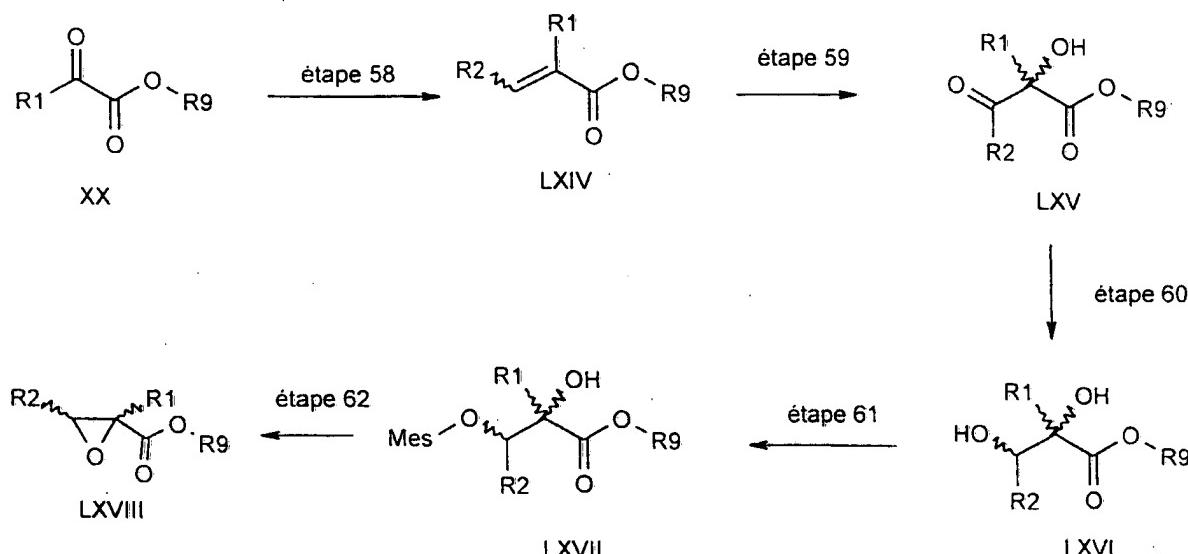
ce qui conduit à l'obtention du composé de formule LX dans laquelle R₅ représente :



- l'étape 55 consiste à cliver l'ester Rg par une méthode compatible avec R₄ comme précédemment.
- l'étape 56 est identique à l'étape 48, et réalisée à partir du composé LXI obtenu à l'étape précédente.
- l'étape 57 consiste à cliver le groupe R₄ du composé LXII obtenu à l'étape précédente, par exemple, à l'aide de NaI dans l'acétone au reflux durant 15 h.

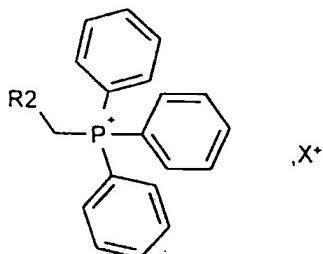
Les composés du schéma 12 sont des mélanges de diastéréoisomères ou optiquement purs, dépendant du composé L de départ. Les mélanges de diastéréoisomères pourront être séparés par exemple par une méthode chromatographique.

Préparation des composés L de façon racémique selon le schéma 13 suivant :



dans lequel :

- R₁, R₂, Rg sont tels que décrits précédemment,
- l'étape 58 consiste à réaliser une réaction de Wittig entre un sel de phosphonium



(R₂ et X⁻ sont identiques à précédemment) et le composé XX en présence d'une base, par exemple, BuLi dans le THF à une température comprise entre 0°C et 60°C durant 1 h ; l'oléfine LXIV obtenue est un mélange E et Z qui peuvent être séparés, par exemple, par une méthode chromatographique.

- l'étape 59 consiste à oxyder la double liaison avec par exemple KMnO_4 -acide acétique dans l'acétone à une température de -10°C durant 1h30,
- l'étape 60 consiste à réduire le carbonyle avec un réducteur par exemple NaBH_4 dans l'éthanol à 0°C durant 15 minutes,
- l'étape 61 consiste à transformer l'alcool secondaire en groupe partant en le faisant réagir avec par exemple le chlorure d'acide méthane-sulfonique en présence d'une base, par exemple NEt_3 dans l'éther diéthylique à 0°C durant 1 h,
- l'étape 62 consiste à traiter le composé LXVIII avec une base, par exemple, NaH pour former l'époxyde dans le DMF à température ambiante durant 1 à 3 h.

L'oléfine LXIV de géométrie E peut également être obtenue par la suite de réactions du schéma 14 suivant :

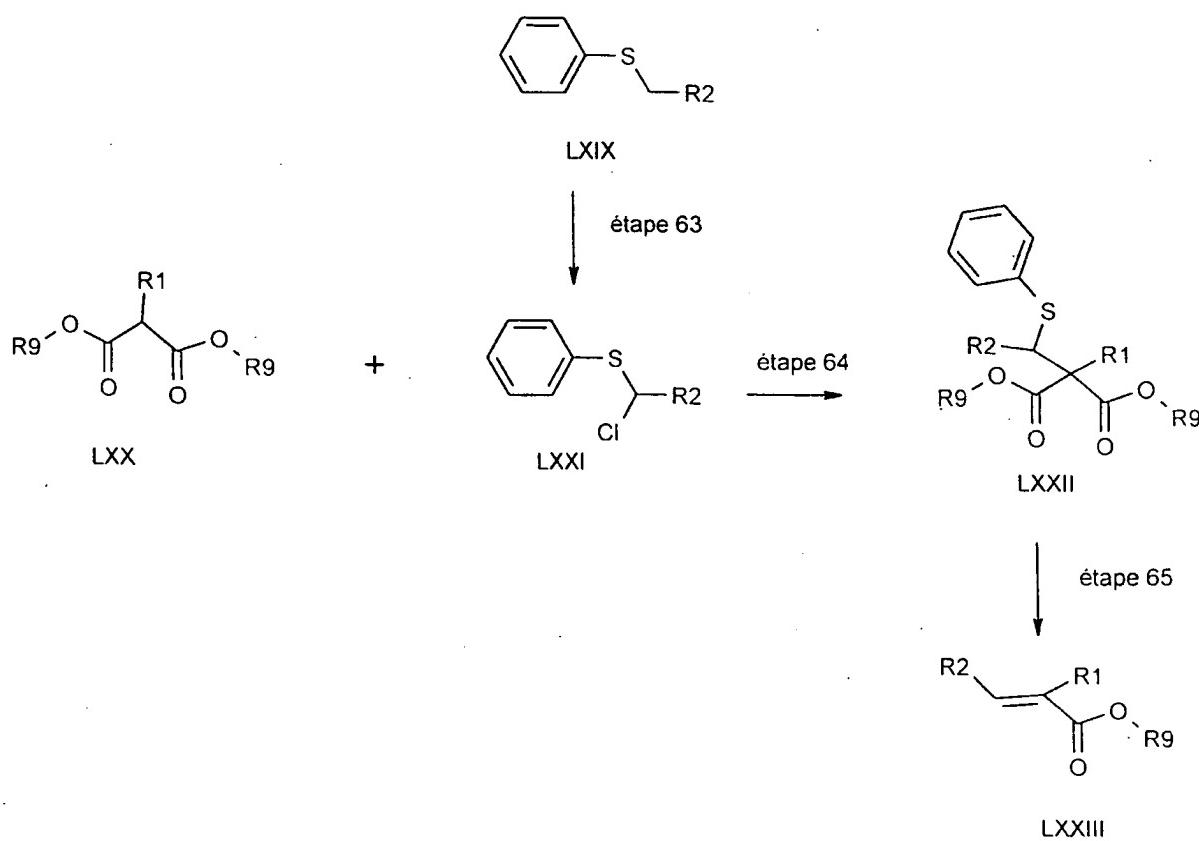


Schéma 14

dans lequel :

- l'étape 63 consiste à réaliser une chloration du composé LXIX avec par exemple le chlorure de sulfuryle dans le dichlorométhane à 35°C pendant 30 minutes,

- l'étape 64 consiste à réaliser une alkylation en présence d'une base, par exemple NaH dans un mélange THF-HMPT à température ambiante pendant 15 h,
 - l'étape 65 consiste à faire une déalcoxycarbonylation suivie d'une élimination avec par exemple LiCl en chauffant dans un solvant tel que DMF, DMSO ou HMPT.
- Le produit obtenu dans ces conditions est de géométrie E.

Préparation de l'époxyde optiquement pur selon le schéma 15 suivant :

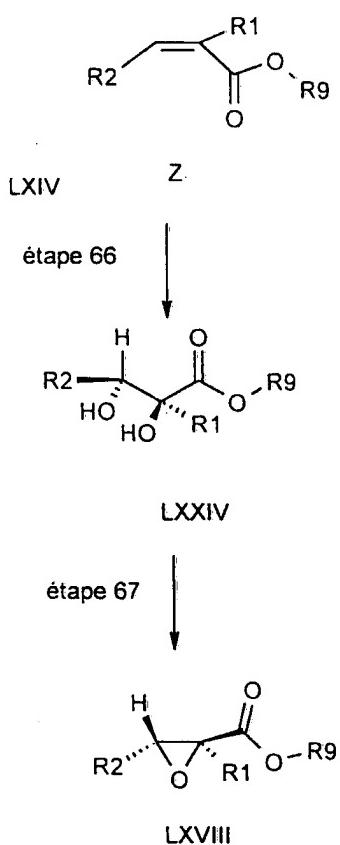


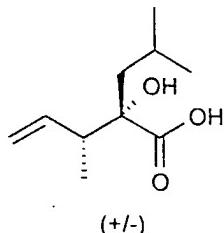
Schéma 15

dans lequel :

- l'étape 64 consiste à réaliser une dihydroxylation asymétrique comme précédemment à l'aide d'AD-mix β pour conduire au composé LXXIV ; l'énantiomère peut être obtenu par AD-mix α et les deux autres diastéréoisomères à partir de l'oléfine E et AD-mix β ou α ,
- l'étape 67 est identique aux étapes 61 et 62 du schéma 13.

Partie expérimentale

Intermédiaire 1 : Acide 2(S*) hydroxy-2 (S*)-(3-méthylpropyl) 3 (R*) méthyl pent-4-énoïque



Méthode A :

a) Acide (E) -but-2-enyl boronique bis (methyl-2-propyl ester)

A 23,8 g (212 mmoles) de tBuOK dans 175 ml de THF sec refroidi à -78°C, ajouter 21 ml (230 mmoles) de trans-2-butène. Ajouter ensuite en 1h30, 98 ml (212 mmoles) de nBuLi (2,45 M dans l'hexane). En fin d'addition, agiter 1/2 h à -50°C. Refroidir à -78°C et ajouter 49 ml (212 mmoles) de triisopropyl borate, agiter 1/2 h.

Ajouter 200 ml d'HCl N saturé par NaCl. Extraire avec 4 fois 200 ml d'éther éthylique.

Rassembler les phases éthérees, sécher sur sulfate de sodium.

Ajouter 35,8 ml (467 mmoles) d'alcool isopropylique, 66 g de sulfate de sodium anhydre et agiter 1 nuit à température ambiante.

Décanter le minéral, évaporer l'éther à 30°C à l'évaporateur rotatif (sous vide). Récupérer 17,95 g d'huile soit 45 %. A conserver sous azote. Eb : 30 °C /0,3 mmHg.

RMN (CDCl_3) : δ 5,5 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$) ; 4,4 (m, 2H, $\text{OCH}-(\text{Me})_2$) ;
1,7 (m, 5H, $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{B}$) ; 1,3 (m, 12H, O-CH-(CH_3)₂).

b) Acide 2(S*) hydroxy-2(S*) 3-méthylpropyl 3(R*) méthyl pent-4-énoïque

Disperser 3,77 g (24,8 mmoles) de 4-méthyl-2-oxo-pentanoate de sodium dans 30 ml de CH_2Cl_2 .

Ajouter 30 ml d'HCl N saturé en NaCl. Extraire 3x15 ml de CH_2Cl_2 . Rassembler et sécher sur Na_2SO_4 les phases organiques. Filtrer et introduire cette solution dans un ballon tricol 250 ml.

Refroidir à -25°C, ajouter 3,48 ml (24,8 mmoles) de triéthylamine puis ajouter 4,57 g (24,8 mmoles) du produit a) et agiter une nuit à température ambiante. Verser sur HCl 6N, extraire par CH_2Cl_2 , sécher sur Na_2SO_4 . Filtrer. Evaporer.

Purifier par flash chromatographie sur 200 g de silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$; 95:5).

Récupérer 2,73 g de solide blanc (rendement 60 %).

P. F. : 86°C

IR (CDCl_3) : ν CO : 1706 cm^{-1} ; ν C=C : 1639 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) : δ 5,8 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$) ; 5,15 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}-$) ; 2,5 (m, 1H, $=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$) ; 1,75 (m, 3H, $\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$) ; 1 (3d, 9H, CH_3).

Méthode B

A 4,8 g (42,7 mmoles) de tBuOK dans 35 ml de THF à -78°C ajouter 4,2 ml (45,2 mmoles) de trans-2-butène. Sans dépasser -65°C ajouter 21,35 ml (42,7 mmoles) de nBuli 2 M dans l'hexane en 1h. En fin d'addition agiter 1/2 h à -50°C puis refroidir à nouveau à -78°C et additionner 9,85 ml (42,7 mmoles) de triisopropyl borate et agiter 30 mn à -78°C.

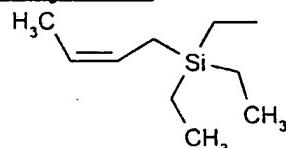
Solubiliser 6,49 g (42,7 mmoles) de 4-méthyl-2-oxovalérate de sodium dans 15 ml d'eau. Ajouter cette solution au milieu réactionnel et agiter une nuit à température ambiante.

Acidifier par HCl 6N et extraire avec 3 fois 50 ml d'acétate d'éthyle.

Purifier par flash chromatographie sur 600 g de silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{AcOH}$, 97:3:0,3).

Récupérer 6,05 g de produit b) soit 77 %. RMN identique à b) de la méthode A.

Intermédiaire 2 : (Z) but-2-enyl triéthylsilane



Dans un mini autoclave refroidi à - 20°C, introduire :

9,8 ml (113 mmoles) de butadiène

18 ml (113 mmoles) de triéthylsilane

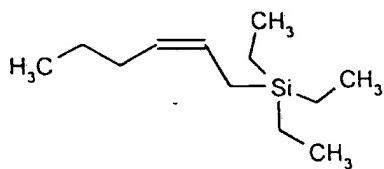
60 mg (0,22 mmoles) de nickel acétylacétonate

0,32 ml (2,3 mmoles) de triéthylaluminium.

Agiter 24 h à 60°C. Distiller à 50-53°C sous 7 mmHg. Récupérer 12,7 g (67 %) de produit Z.

RMN (CDCl_3) : δ 5,4 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}$) ; 1,6 (3H, m, $\text{CH}_3-\text{CH}=$) ; 1,55 (2H, m, $\text{HC}=\text{CH}-\text{CH}_2$) ; 1 (9H, m, 3 CH_3) ; 0,5 (6H, m, 3 CH_3Si).

Intermédiaire 3 : 1(Z) hex-2-enyl triéthylsilane



a) 1(hex-3-yanyl) triéthylsilane

Sous atmosphère d'azote, introduire 8,8 ml (13 mmoles) de tBuli 1,45 M dans le pentane. Ajouter Et₂O (12 ml), 1,84 ml (12 mmoles) de TMEDA, 1,37 ml (12 mmoles) de 2-hexyne et laisser revenir à 0°C.

Agiter 1 h à 0°C puis refroidir de nouveau à -78°C et introduire 2,45 ml (15 mmoles) de chlorotriéthylsilane. Laisser revenir à +20°C en 45 mn environ.

Ajouter 20 ml d'eau. Extraire à l'éther diéthylique. Sécher. Evaporer. Distiller à 75 % sous 0,4 mmHg au four à boules. Récupérer 2,76 g (soit 100 %) de produit.

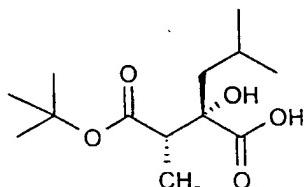
RMN (CDCl₃) : δ 2,15 (2H, m, -CH₂-C≡) ; 1,5 (4H, m, CH₂-CH₂-C≡C-CH₂-Si) ; 1 (12H, m, Si(CH₂-CH₃)₃ et CH₃-CH₂-CH₂) ; 0,65 (6H, m, Si(CH₂-CH₃)₃).

b) 1-(Z)hex-2-enyl triéthylsilane

A 9,5 ml d'éthanol absolu contenant 0,5 ml de soude 2N ajouter 400 mg de NaBH₄. Agiter 10 mn. Filtrer dans 15 ml d'éthanol absolu contenant 370 mg (1,5 mmoles) d'acétate de Nickel, ajouter 1,5 ml (1,5 mmoles) de la solution filtrée. Mettre sous atmosphère d'hydrogène. Ajouter 2,35 g (12 mmoles) de produit a) et agiter 2 h à température ambiante. Filtrer sur céléite. Concentrer. Distiller à 125°C/22 mmHg. Récupérer 1,64 g soit 68 %.

RMN (CDCl₃) : δ 5,4 et 5,25 (2 m, 2H, CH=CH) ; 2 (2H, m, CH₂-CH=) ; 1,55 (2H, d, =CH-CH₂-Si) ; 1,4 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂-CH=) ; 1 (12H, m, CH₃-CH₂-CH₂ et Si(CH₂-CH₃)₃) ; 0,55 (6H, m, Si(CH₂-CH₃)₃).

Intermédiaire 4 : Acide 2(S)[1(S) (1,1 diméthyl) éthoxycarbonyl] éthyl]2(S) hydroxy 4-méthyl pentanoïque



(-)

a) 4-Methyl-2-oxopentanoate de sodium

Dans un réacteur de 20 l, introduire 771,8 g (6 moles) de tBuOK et 6 l d'éther éthylique. Purger à l'azote. Refroidir à +8°C. Ajouter en 1 h 846 ml (6 moles) d'oxalate d'éthyle. Revenir à +20°C et ajouter en 20 mn 900 ml (6 moles) d'isovalérate d'éthyle et agiter à température ambiante une nuit. Glacer à 0°C et ajouter 6 l d'HCl N. Extraire avec de l'éther éthylique. Sécher (Na₂SO₄) et évaporer les phases organiques.

Reprendre l'huile obtenue avec 3 l de dioxane et 3 l d'H₂SO₄ 5 N et chauffer 4 jours à 100°C. Glacer et neutraliser avec 2,2 l de NaOH 10N (pH 7). Laver 2 fois par AcOEt. Evaporer à sec la phase aqueuse. Sécher le solide obtenu à la pompe à palettes. Reprendre avec 7 l de méthanol. Brasser, filtrer, concentrer. Recristalliser les 1 020 g obtenus dans 6,4 l d'éthanol absolu. Récupérer 454 g (50 %) de produit pur.

RMN (CD₃OD) : δ 2,6 (2H, d, CH-CH₂COCOONa) ; 2,15 (1H, m, (CH₃)₂CH-CH₂) ; 0,95 (6H, d, (CH₃)₂CH).

b) (S) mandelate d'éthyle

Dans 20 ml de CH₂Cl₂ sec, ajouter 1,52 g (10 mmoles) d'acide S mandélique, ε de DMAP, 1,70 ml (21 mmoles) de pyridine et ε de DMF. Ajouter 2,7 ml (21 mmoles) de TMSCl et agiter 2 h à température ambiante. Ajouter 0,91 ml (10,5 mmoles) de chlorure d'oxalyle et agiter 2 h à température ambiante. Ajouter 20 ml d'éthanol et agiter 1/2 h à température ambiante. Laver avec 2x20 ml d'HCl N puis NaHCO₃. Sécher (Na₂SO₄), évaporer à sec. Récupérer 1,73 g (96 %).

[α]_D = 127,7° à t = 21°C (c = 3, CHCl₃).

RMN (CDCl₃) : δ 7,4 (5H, m, CH(Ar)) ; 5,2 (1H, s, Ar-CH--OH) ; 4,2 (2H, m, OCH₂) ; 1,25 (3H, t, OCH₂CH₃).

c) Acide 4-méthyl-2-oxo pentanoïque 1 (S) éthoxycarbonyl phényl méthyl ester

Disperser 50 g (0,329 mole) de méthyl-4-oxo-2 pentanoate de sodium dans 900 ml de CH₂Cl₂ contenant ε de DMF. Ajouter au goutte à goutte 28,7 ml (0,329 mole) de chlorure d'oxalyle. En fin d'addition, agiter 30 mn à température ambiante. Refroidir à +10°C et ajouter 56,4 g (0,313 M) du composé b) solubilisé dans 300 ml de CH₂Cl₂. Ajouter ensuite 57,3 ml (0,411 mole) de triéthylamine diluée dans 200 ml de CH₂Cl₂. Agiter une nuit à température ambiante. Laver par HCl N puis NaHCO₃. Sécher, évaporer. Purifier par flash chromatographie sur 800 g de silice (éluant : heptane:AcOEt ; 95:5). Récupérer 71 g d'huile (78 %).

RMN (CDCl₃) : δ 7,5 (5H, m, H(Ar)) ; 6 (1H, s, -O-CH-CO₂Et) ; 4,2 (2H, m, OCH₂-CH₃) ; 2,8 (2H, d, -CH₂-COCO) ; 2,3 (1H, m, CH-(CH₃)₂) ; 1,25 (3H, t, OCH₂-CH₃) ; 1 (6H, d (CH₃)₂CH).

d) Acide -2(S) hydroxy-2(S)[(2-méthyl)propyl] 3(R)méthyl pent-4-èneïque 1 (S) éthoxy carbonyl phénylméthyl ester

Solubiliser 10 g (34,2 mmoles) du composé c) dans 200 ml de CH₂Cl₂ sec. Refroidir à -78°C et ajouter 3,94 ml (34,2 mmoles) de SnCl₄. Agiter 30 mn à -78°C et ajouter 5,83 g (34,2 mmoles) de l'intermédiaire 2 dilué dans 50 ml de CH₂Cl₂. Agiter 1h30 à -78°C et ajouter HCl N. Extraire au CH₂Cl₂, sécher (Na₂SO₄), évaporer. Eliminer le triéthylsilanol à l'évaporateur rotatif (70°C sous 1 mmHg). Récupérer 11,6 g d'huile (97 %).

RMN (CDCl_3) : δ 7,45 (5H, m, H(Ar)) ; 5,95 (1H, s, OCHAr) ; 5,85 (1H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$) ; 5,1 (2H, m, $\text{CH}_2=$) ; 4,25 (2H, m, OCH₂-CH₃) ; 3,1 (1H, s large, OH) ; 2,6 (1H, m, =CH-CH(u)CH₃) ; 1,65 (3H, m, CH₂-CH(u)-(CH₃)₂) ; 1,3 (3H, t, OCH₂-CH₃) ; 1,25 (3H, d, =CH-CH(CH₃)-) ; 0,95 (3H, d) et 0,7 (3H, d, -CH(CH₃)₂)

e) Acide 2 (S)[-1(-1(S) hydroxycarbonyléthyl]-2 (S) hydroxy 4-méthyl pentanoïque (S) (éthoxycarbonyl) (phényl)méthyl ester

54,7 g (157 mmoles) du produit d), sont dispersés dans 550 ml de CH_2Cl_2 sec. Refroidir à -60°C et ozonolyser jusqu'à coloration bleue persistante. Purger à l'azote et ajouter 20,4 g (314 mmoles) de Zn et 18,3 ml (314 mmoles) d'acide acétique. Agiter 1 h à température ambiante. Filtrer et évaporer. Reprendre le résidu obtenu dans 550 ml de tBuOH. Ajouter 50 ml (471 mmoles) de 2-méthyl-2-butène. Additionner ensuite une solution aqueuse contenant 48,9 g (314 mmoles) de NaH_2PO_4 , 2H₂O, 35,9 g (361 mmoles) de NaClO_2 , H₂O 215 ml.

Agiter une nuit à température ambiante. Ajouter une solution saturée en NaHCO_3 . Laver au pentane et extraire à l'éther éthylique. Sécher, évaporer. Récupérer 46,1 g d'huile blanche (soit 80 %).

$[\alpha]_D$: + 60,2 ° à t = 20°C (c = 1, CHCl_3).

RMN (CDCl_3) : δ 7,45 (5H, s, HAr) ; 6 (1H, s, O-CH(CO)-Ar) ; 4,25 (2H, m OCH₂CH₃) ; 3,1 (1H, q, HO₂C-CH(CH₃)₂) ; 1,8 (3H, m, CH₂-CH(CH₃)₂) ; 1,4 (3H, d, CH(CH₃)-COOH) ; 1,3 (3H, t, OCH₂-CH₃) ; 0,95 et 0,75 (6H, 2d, CH-(CH₃)₂)

f) Acide 2-(S) [1(S) (1,1 diméthyl éthoxycarbonyl)éthyl]-2(S) hydroxy-4- méthyl pentanoïque (S) éthoxy carbonyl phénylméthyl ester

34,5 g (94,1 mmoles) du composé e) sont solubilisés dans 330 ml de CH_2Cl_2 sec. Refroidir à -20°C l'autoclave, ajouter 300 ml d'isobutène, 0,4 ml d'acide sulfurique concentré. Fermer l'autoclave et agiter une nuit à température ambiante.

Verser sur une solution de NaHCO_3 saturée. Sécher la phase organique, filtrer, évaporer à sec.

Récupérer 31,9 g de produit pur (80 %).

$[\alpha]_D$ = + 70,2° à t = 20°C (c = 1, MeOH)

RMN (CDCl_3) : δ 7,45 (5H, m, HAr) ; 6 (1H, s, O-CH Ar) ; 4,2 (2H, m, OCH₂CH₃) ; 3,75 (1H, s large, OH) ; 2,9 (1H, q, tBuOCOCH) ; 1,7 (3H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 1,5 (9H, s, (CH₃)₃-C) ; 1,4 (3H, d, CH-CH₃) ; 1,25 (3H, t, OCH₂CH₃) ; 0,95 et 0,7 (6H, 2d, CH-(CH₃)₂).

g) Acide 2-(S) [1 (S)((1,1 diméthyl) éthoxycarbonyl) éthyl] 2 (S) hydroxy 4-méthyl pentanoïque.

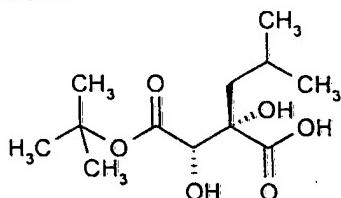
Solubiliser 31,7 g (75 mmoles) du produit f) dans 320 ml d'éthanol absolu. Sous azote, ajouter 3,2 g de Pd/C 10 %. Agiter 2 h à 20°C sous atmosphère d'hydrogène. Filtrer le catalyseur, le rincer à l'éthanol. Evaporer à sec. Reprendre à l'éther éthylique, extraire avec 75 ml de soude N. Laver la phase aqueuse puis acidifier avec 75 ml d'HCl N. Extraire à l'éther éthylique, sécher, évaporer; Récupérer 18,7 g de solide blanc (95 %).

P.F. : 67°C

$[\alpha]_D = -9,9^\circ$ à t = 20°C (c = 1, CHCl₃)

RMN (CDCl₃) : δ 8,9 et 4,6 (2H très large, OH et COOH) ; 2,75 (1H, q, tBuOCOCH₂CH₃) ; 1,85 (2H, m, CH₂-CH) ; 1,55 (1H, m, CH₂-CH) ; 1,5 (9H, s, (CH₃)₃C) ; 1,2 (3H, d, COCH₂CH₃) ; 1 et 0,9 (6H, 2d, CH(CH₃)₂).

Intermédiaire 5 : Acide 2-(S), 3(S)dihydroxy-3(S)-hydroxycarbonyle-5 méthyl hexanoïque, 1,1-diméthyléthyl ester



a) Acide 4-méthyl-2-oxo pentanoïque phénylméthyl ester

Disperser 78,7 g (0,51 mole) du composé a) de l'intermédiaire 4 dans 500 ml de CH₂Cl₂ sec. Ajouter 39,2 ml (0,51 mole) de DMF. Refroidir à -20°C et ajouter 45 ml (0,51 mole) de chlorure d'oxalyle. Agiter 2 h à température ambiante.

A 0°C, ajouter le mélange de 50 ml de CH₂Cl₂, 44 ml (0,425 mole) d'alcool benzylique, 143,4 ml de triéthylamine. Agiter 18 h à température ambiante. Laver par HCl N puis NaHCO₃ (solution saturée). Sécher sur Na₂SO₄. Filtrer, évaporer à sec. Distiller à 114°C sous 3 mmHg. Récupérer 70,85 g (63 %).

RMN (CDCl₃) : δ 7,45 (5H, m, H (Ar)) ; 5,3 (2H, s, OCH₂Ar) ; 2,7 (2H, d, CH₂CO) ; 2,15 (1H, m, CH-(CH₃)₂) ; 0,95 (6H, d, CH(CH₃)₂).

b) Acide 5-méthyl-3(phénylméthoxycarbonyl)(E) hex-2-enoïque, diméthyl 1-1 éthyl ester

Dans un ballon, introduire 46 g (0,10 mole) de bromure de tert-butoxycarbonyl méthyl triphényl phosphonium. Ajouter 12,8 g (0,105 mole) de tBuOK et agiter 30 mn à température ambiante. Ajouter

20 g (0,091 mole) du composé a) dilué avec 60 ml de DMF. Agiter une nuit à 20°C. Evaporer à sec. Brasser dans de l'éther isopropylique, filtrer, évaporer.

Purifier par flash chromatographie sur 600 g de silice (éluant heptane:AcOEt ; 95:5).

Récupérer 19,9 g (69 %) de produit E.

RMN (CDCl_3) : δ 7,4 (5H, s, HAr) ; 6,75 (1H, s, COCH=) ; 5,2 (2H, s, OCH₂Ar) ; 2,75 (2H, d, CH₂-C=) ; 1,9 (1H, m, CH-(CH₃)₂) ; 1,55 (9H, s, C(CH₃)₃) ; 0,95 (6H, d, CH(CH₃)₂).

c) Acide 2(S), 3(S) dihydroxy-5 méthyl-3(S) phénylméthoxycarbonyl hexanoïque, diméthyl 1,1 éthyl ester

Introduire dans un ballon 11,5 g d'AD mix β , 0,78 g (8,1 mmoles) de méthyl sulfonamide, 83 ml d'un mélange 1/1 de tBuOH et H₂O. Agiter 2 mn à + 20°C puis refroidir à 0°C.

Ajouter 2,6 g (8,1 mmoles) du composé b). Agiter 4 h à 0°C puis 2 h à température ambiante.

Ajouter 3 g supplémentaire d'AD-mix β et agiter 1 nuit à 20°C. A 0°C ajouter 16,4 g de sulfite de sodium, agiter 1 h à température ambiante.

Extraire par CH₂Cl₂. Laver à l'eau puis avec KOH 2N. Sécher, filtrer, évaporer à sec.

Récupérer 3,2 g d'huile (100 %).

RMN (CDCl_3) : δ 7,4 (5H, s, HAr) ; 5,25 (2H, s, OCH₂Ar) ; 4,2 (1H, d, OH) ; 3,55 (1H, s, OH) ; 3,4 (1H, d, -CH-OH) ; 1,75 (3H, m, CH₂-CH-(CH₃)₂) ; 1,55 (9H, s, OC(CH₃)₃) ; 1 et 0,85 (6H, 2d, CH-(CH₃)₂).

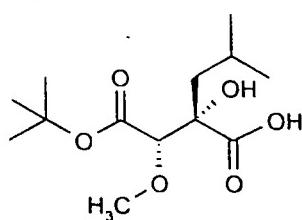
d) Acide 2(S)[(S) 4'diméthyléthoxycarbonyl-S-hydroxyméthyl] 2S hydroxy 4 méthyl pentanoïque

Solubiliser 2 g du composé c) (5,66 mmoles) dans 20 ml de méthanol sous azote. Ajouter 200 mg de Pd/c 10 %. Purger à l'hydrogène et agiter 3 h à 20°C. Filtrer le catalyseur sur célite, évaporer à sec. Récupérer 1,1 g (95 %) de solide jaune.

PF : 110°C.

RMN (CDCl_3) : δ 5,9 (1H, s très large, OH) ; 4,25 (1H, s, CHOH) ; 1,9 (2H, d, CH₂-CH) ; 1,8 (1H, m, CH-(CH₃)₂) ; 1,55 (9H, s, (CH₃)₃C) ; 1 et 0,9 (6H, 2d, (CH₃)₂CH).

Intermédiaire 6 : Acide 3 (S) hydroxy-3 (S) hydroxycarbonyle-2(S) méthoxy 5-méthylhexanoïque, 1,1-diméthyléthyl ester



a) Acide 3(S)-hydroxy-2(S) méthoxy-5 méthyl 3(S) phénylméthoxycarbonyl hexanoïque, diméthyl 1,1 éthyl ester

A une suspension de 85 mg (3,4 mmoles) de NaH dans 10 ml de THF sec, ajouter à 0°C 1 g (2,8 mmoles) du composé c) de l'intermédiaire 5; Agiter 30 mn à 20°C.

A 0°C ajouter 0,9 ml (14 mmoles) de CH₃I. Agiter une nuit à température ambiante.

Ajouter HCl N. Extraire par CH₂Cl₂. Sécher, évaporer. Purifier par flash chromatographie (éluant heptane:AcOEt ; 95:5).

Récupérer 380 mg (38 %) de produit pur..

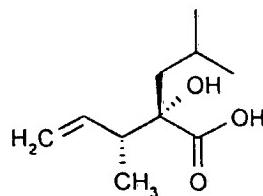
RMN (CDCl₃) : δ 7,4 (5H, m, HAr) ; 5,25 (2H, dd, OCH₂Ar) ; 3,85 (1H, s, CHOCH₃) ; 3,4 (1H, s, OH) ; 3,25 (3H, s, OCH₃) ; 1,8 (2H, d, CH₂CH) ; 1,7 (1H, m, CH₂-CH-(CH₃)₂) ; 1,55 (9H, s, C(CH₃)₃) ; 1 et 0,85 (6H, 2d, CH(CH₃)₂).

b) Acide 3(S) hydroxy hydroxycarbonyl-2(S) méthoxy-5méthyl hexanoïque, diméthyl-1,1 éthyl ester

A une suspension de 40 mg de Pd/c 10 % dans 5 ml de méthanol, ajouter 380 ml (1 mmole) du composé précédent. Agiter 2 h à 20°C sous atmosphère d'hydrogène. Filtrer sur céléite. Rincer au méthanol . Evaporer à sec. Récupérer 270 mg (93 %).

RMN (CDCl₃) : δ 3,9 (1H, s, CH(OCH₃)) ; 3,45 (3H, s, OCH₃) ; 1,75 (2H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 1,6(10 H, m, C(CH₃)₃ + CH₂CH) ; 1 (6H, dd (CH(CH₃)₂).

Intermédiaire 7 : Acide 2(S)[-2(S)-but-3-enyl]-2(S) hydroxy 4-méthyl pentanoïque



(+)

A 930 mg (2,67 mmoles) de composé d) de l'intermédiaire 4 dans 8 ml d'éthanol ajouter 8 ml de soude N (8 mmoles) et chauffer une nuit à reflux.

Refroidir à 20°C, laver à l'éther éthylique. Acidifier par HCl N et extraire au dichlorométhane. Sécher sur Na₂SO₄, filtrer, évaporer.

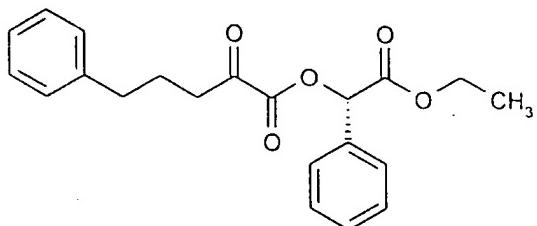
Purifier par flash chromatographie sur 37 g de silice les 810 mg d'huile obtenus (éluant : CH₂Cl₂:MeOH:AcOH ; 95:5:0,5).

Récupérer 410 mg de produit pur (82 %).

[α]₃₆₅ = + 24,1° à t = 20°C (c = 1,25, MeOH).

RMN (DMSO) : δ 5,7 (1H, m, CH₂=CH-) ; 5,05 (1H, d, CH₂=) ; 5 (1H, s, CH₂=) ; 2,35 (1H, m, CH₂=CH-CH-CH₃) ; 1,65 (1H, m, CH-(CH₃)₂) ; 1,5 (2H, d, CH₂-CH(CH₃)₂) ; 0,85 et 0,8 (9H, 3d, CH₃).

Intmédiaire 8 : Acide 2-oxo-5-phénylpentanoïque (S) éthoxycarbonyl (S) phénylméthyl ester



Synthétisé de la même manière que pour l'intermédiaire 4.

a) Acide 2-oxo-5 phényl pentanoïque, sel de sodium

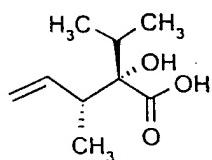
RMN (DMSO) : 7,2 (5H, m, H(Ar)) ; 2,5 (4H, m, COCH₂CH₂CH₂) ; 1,55 (2H, m, COCH₂CH₂)
IR : ν cétone : 1706 cm⁻¹

ν COONa : 1625 cm⁻¹

b) Acide 2-oxo-5 phényl pentanoïque (S) éthoxycarbonyl (S) phényl méthyl ester

RMN (CDCl₃) : δ 7,4 (10H, m, H(Ar)) ; 6 (1H, s, OCHAr) ; 4,25 (2H, m, OCH₂) ; 2,95 (2H, m, ArCH₂) ; 2,8 (2H, t, COCH₂) ; 2,05 (2H, m, COCH₂CH₂) ; 1,25 (3H, t, CH₂CH₃).

Intmédiaire 9 : Acide 2(S) hydroxy-3(R)méthyl 2(S)-(2-propyl) pent-4-énoïque



a) Acide 2-oxo-3-méthyl butyrique (S) éthoxycarbonyl (S) phénylméthyl ester

Synthétisé de la même manière que l'intermédiaire 4c.

RMN (CDCl₃) : δ 7,4 et 7,5 (5H, 2m, H(Ar)) ; 6,05 (1H, s, OCHAr) ; 4,2 (2H, m, OCH₂CH₃) ; 3,3 (1H, m, CH(CH₃)₂) ; 1,25 (9H, m, OCH₂CH₃ et CH(CH₃)₂)

b) Acide 2(S)hydroxy-3(R) méthyl-2(S)-(2propyl) pent-4-énoïque (S) éthoxycarbonyl(S) phényl méthyl ester

Ce produit a été synthétisé de la même façon que le composé 4d.

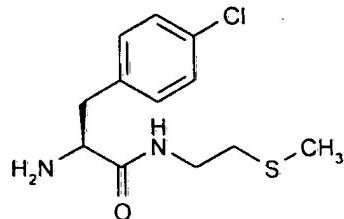
RMN (CDCl_3) : δ 7,45 (5H, m, H(Ar)) ; 6 (1H, s, OCHAr) ; 5,85 (1H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}-$) ; 5,75 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$) ; 4,25 (2H, m, OCH_2CH_3) ; 3,1 (1H, s large, OH) ; 2,6 (1H, m, $\text{CH}_2=\text{CH-CH-CH}_3$) ; 2,15 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 1,3 (6H, 2d, $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_3$ et OCH_2CH_3) ; 0,9 (6H, 2d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

c) Intermédiaire 9 : Acide 2(S) hydroxy-3(R) méthyl 2(S)-(2-propyl) pent-4-énoïque

Ce composé a été préparé de la même manière que l'intermédiaire 7.

RMN (CDCl_3) : δ 5,85 (1H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}-$) ; 5,2 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}-$) ; 3 (1H, s très large, OH) ; 2,75 (1H, m, $\text{CH}_2=\text{CH-CH-CH}_3$) ; 2,15 (1H, sept., $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 1,15 (3H, d, $=\text{CHCH}_3$) ; 1,05 (6H, 2d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Intermédiaire 10 : 4-chlorophénylalanine N-(2-méthylthio-1-éthyl) amide



Solubiliser dans 5 ml de CH_2Cl_2 sec 500 mg (1,7 mmoles) de Boc 4-chlorophénylalanine. Ajouter 160 μl (1,7 mmoles) de 2-méthylthioéthylamine, 415 mg (2mmoles) de DCC et 270 mg (2 mmoles) de HOBT. Agiter 1 nuit à température ambiante. Filtrer la DCU. Laver par HCl 1N puis NaHCO_3 . Sécher. Evaporer.

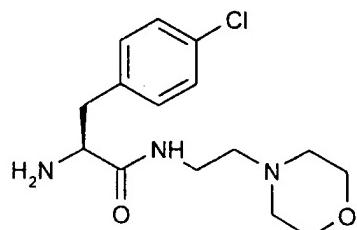
Reprendre par 6 ml de CH_2Cl_2 sec. Ajouter 1,5 ml de CF_3COOH et agiter 3 h à température ambiante. Evaporer à sec. Reprendre par AcOEt . Extraire le produit avec HCl N. Neutraliser la phase aqueuse par NaHCO_3 et extraire par CH_2Cl_2 . Sécher. Evaporer. Récupérer 300 mg (soit 74 %) de produit pur.

PF : 70°C.

RMN (CDCl_3) : δ 7,6 (1H, s large, CONH) ; 7,3 et 7,5 (4H, 2d, H(Ar)) ; 3,6 (1H, m, NH_2CH) ; 3,55 (2H, q, CONHCH_2) ; 3,25 (1H, 2d, CH_2Ar) ; 2,75 (1H, m, CH_2Ar) ; 2,65 (2H, t, CH_2SCH_3) ; 2,15 (3H, s, SCH_3) ; 1,3 (2H, s, NH_2)

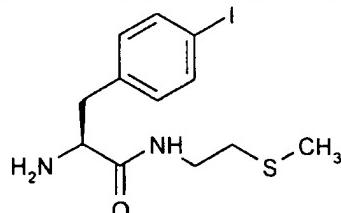
De la même façon, ont été synthétisés les intermédiaires 11 à 17

Intermédiaire 11 : 4-chlorophénylalanine N-(2-(4-morpholino)-1-éthyl) amide



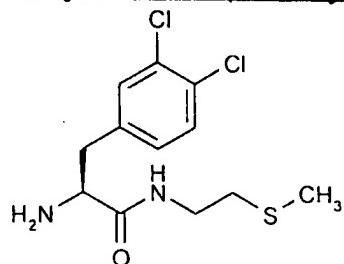
RMN (CDCl_3) : δ 7,35 (1H, s large, CONH) ; 7,3 et 7,2 (4H, 2d, H(Ar)) ; 3,7 (4H, m, -(CH_2)₂O) ; 3,6 (1H, m, $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$) ; 3,35 (2H, q, CONHCH₂-) ; 3,15 (1H, dd, CH₂Ar) ; 2,75 (1H, dd, CH₂Ar) ; 2,4 (6H, m, -CH₂-N-(CH₂)₂-) ; 1,7 (2H, s, large, NH₂)

Intermédiaire 12 : 4-iodophénylalanine N-(2-méthylthio-1-éthyl) amide

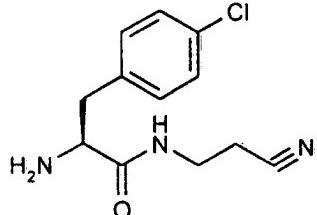


RMN (CDCl_3) : δ 7,65 (2H, d, H(Ar)) ; 7,5 (1H, s large, CONH) ; 6,95 (2H, d, H(Ar)) ; 3,6 (1H, m, H_2NCHCO) ; 3,45 (2H, m, CONHCH₂) ; 3,15 (1H, 2d, CH₂Ar) ; 2,7 (1H, 2d, CH₂Ar) ; 2,6 (2H, m, -CH₂SCH₃) ; 2,1 (3H, s, SCH₃) ; 1,7 (2H, s, large, H₂N)

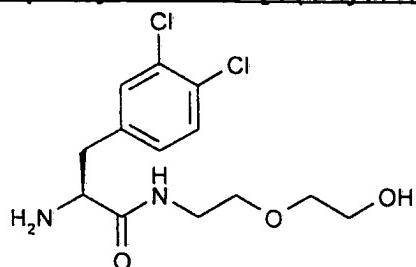
Intermédiaire 13 : 3,4-dichlorophénylalanine N-(2-méthylthio-1-éthyl) amide



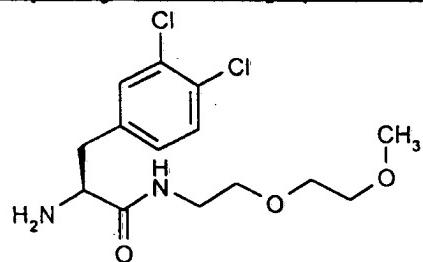
RMN (CDCl_3) : δ 7,55 (1H, s large, CONH) ; 7,3 (2H, m, H(Ar)) ; 7,05 (1H, m, H(Ar)) ; 3,6 (1H, m, H_2NCHCO) ; 3,5 (2H, m, CONHCH₂) ; 3,2 (1H, dd, CH₂Ar) ; 2,75 (1H, dd, CH₂Ar) ; 2,6 (2H, m, CH₂S) ; 2,15 (3H, s, SCH₃) ; 1,3 (2H, s très large, H₂N)

Intermédiaire 14 : 4-chlorophénylalanine N-(2-cyano-1-éthyl) amide

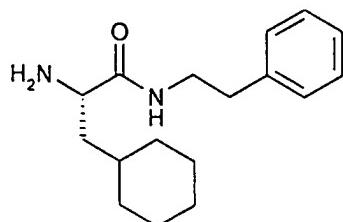
RMN (CDCl_3) : δ 7,8 (1H, s large, CONH) ; 7,3 (2H, d, H(Ar)) ; 7,15 (2H, d, H(Ar)) ; 3,65 (1H, m, H_2NCHCO) ; 3,55 (2H, m, CONH CH_2 -) ; 3,25 (1H, dd, CH_2Ar) ; 2,75 (1H, dd, CH_2Ar) ; 2,65 (2H, t, CH_2CN) ; 1,45 (2H, s très large, NH₂)

Intermédiaire 15 : 3,4-dichlorophénylalanine N-[2-(2 hydroxyéthyl)oxy éthyl] amide

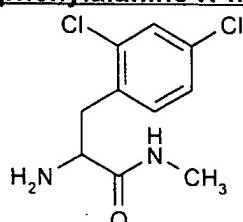
RMN (CDCl_3) : δ 7,5 (1H, s large, CONH) ; 7,3 (2H, m, H(Ar)) ; 7,1 (1H, m, H(Ar)) ; 3,75 (2H, m, CH_2OH) ; de 3,65 à 3,45 (9H, m, $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{CONHCH}_2-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2$) ; 3,2 (1H, 2d, CH_2Ar) ; 2,7 (1H, 2d, CH_2Ar)

Intermédiaire 16 : 3,4-dichlorophénylalanine N-[2-(2-méthoxyéthoxy) 1-éthyl]amide

RMN (CDCl_3) : δ 7,5 (1H, s large, CONH) ; 7,35 (2H, m, H(Ar)) ; 7,1 (1H, m, H(Ar)) ; de 3,45 à 3,7 (9H, m, $\text{H}_2\text{NCHCONH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_3$) ; 3,4 (3H, s, OCH₃) ; 3,15 (1H, dd, CH_2Ar) ; 2,9 (1H, dd, CH_2Ar) ; 2 (2H, s très large, NH₂)

Intermédiaire 17 : L,βcyclohexylalanine N-(2-phényl-1-éthyl)amide

RMN (CDCl_3) : δ de 7,2 à 7,4 (6H, m, CONHCH₂ et H(Ar)) ; 3,55 (2H, m, H₂NCHCONHCH₂) ; 3,4 (1H, dd, CONHCH₂-) ; 2,85 (2H, m, CH₂Ar) ; de 0,9 à 1,9 (16H, 3 m, H₂NCH-CH₂-cyclohex)

Intermédiaire 18 : D,L 2,4-dichlorophénylalanine N-méthylamide

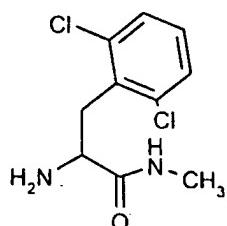
Les aminoacides racémiques ont été synthétisés par les méthodes connues dans l'état de l'art.

Solubiliser 1 g (4,27 mmoles) de D,L 2,4-dichlorophénylalanine dans 35 ml de MeOH. Ajouter 3,25 ml (25,6 mmoles) de TMSCl et chauffer une nuit à reflux.

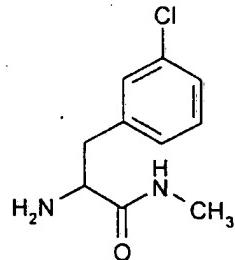
Evaporer à sec. Reprendre avec 20 ml de MeOH. Glacer à -20°C. Ajouter 15 ml de méthylamine et agiter 3 h à + 20°C. Evaporer à sec. Reprendre par de l'eau. Neutraliser par NaHCO₃ et extraire au chloroforme. Sécher. Evaporer. Récupérer 900 mg (soit 85 %) d'huile.

RMN (CDCl_3) : δ 7,4 (1H, s, H(Ar)) ; 7,2 (2H, s, H(Ar)) ; 7,15 (1H, m, CONH) ; 3,7 (1H, m, NH₂CHCO) ; 3,45 (1H, dd, CH₂Ar) ; 2,9 (1H, dd, CH₂Ar) ; 2,85 (3H, d, NHCH₃) ; 1,55 (2H, s large, NH₂)

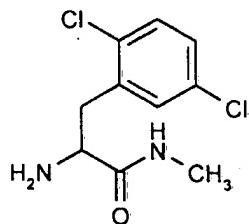
De la même manière ont été synthétisés les intermédiaires 19 à 21 :

Intermédiaire 19 : D,L 2,6-dichlorophénylalanine N-méthylamide

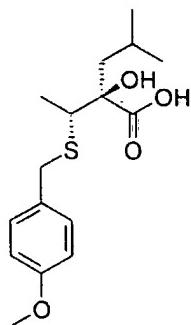
RMN (CDCl_3) : δ 7,3 (2H, d, H(Ar)) ; 7,15 (1H, t, H(Ar)) ; 3,75 (1H, m, NH₂CHCO) ; 3,65 (1H, dd, CH₂Ar) ; 3,15 (1H, dd, CH₂Ar) ; 2,85 (3H, d, NHCH₃)

Intermédiaire 20 : D,L 3-chlorophénylalanine N-méthylamide

RMN (DMSO) : δ 8,1 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,25 (3H, m, H(Ar)) ; 7,15 (1H, d, H(Ar)) ; 3,55 (1H, m, CHCONHCH₃) ; 2,95 (1H, dd, CH₂Ar) ; 2,75 (1H, dd, CH₂Ar) ; 2,55 (3H, d, NHCH₃)

Intermédiaire 21 : D,L 2,5-dichlorophénylalanine N-méthylamide

RMN (CDCl₃) : δ de 7,15 à 7,35 (4H, m, H(Ar), CONH) ; 3,7 (1H, dd, H₂NCHCO) ; 3,5 (1H, dd, CH₂Ar) ; 2,9 (4H, m, CH₂Ar et NHCH₃) ; 1,4 (2H, s très large, NH₂)

Intermédiaire 22 : Acide 2 (R)[1(S*)(4-(méthoxy)-benzylmercapto)éthyl] 2(R*)-hydroxy 4-méthylpentanoïque

a) Acide (E)-2[2(méthyl)propyl]but-2-énoïque éthylester

A 183, 54 g (0,494 moles) de bromure d'éthyltriphenylphosphonium dans 940 ml de THF, à température ambiante, ajouter 593 ml (0,593 mole) de bis-triméthylsilyle amidure de sodium (1 M dans le THF) puis 147 ml d'HMPA goutte à goutte.

Agiter à température ambiante 45 minutes puis additionner 62,57 g (0,395 mole) d'acide 4-méthyl-2-oxopentanoïque éthyl ester en solution dans 60 ml de THF en 1 heure à température ambiante.

Agiter 1 heure à température ambiante et verser le milieu réactionnel sur 900 ml d'eau et glace.

Extraire par 3 fois 800 ml d'éther éthylique et sécher sur sulfate de sodium puis évaporer sous vide à 30°C.

Purifier par flash chromatographie (éluant : heptane : Et₂O ; 99:1 puis pentane : Et₂O ; 97:3).

Récupérer 43,71 g d'une huile jaune (65 %).

RMN (CDCl₃) : δ 6,9 (q, 1H, CH=) ; 4,2 (q, 2H, OCH₂CH₃) ; 2,2 (d, 2H, CH₂CH) ; 1,8 (d, 3H et m, 1H, CH₃CH= et CH₂CHCH₃) ; 1,3 (t, 3H, OCH₂CH₃) ; 0,9 (d, 6H, CH(CH₃)₂) ; IR (CHCl₃) : νCO : 1701 cm⁻¹ ; νC=C : 1644 cm⁻¹

b) Acide 2 (S)[1 (oxoéthyl)] 2-hydroxy 4-méthylpentanoïque éthyl ester

A 13,82 g (81, 2 mmoles) de produit a) dans 1,12 l d'acétone, 335 ml d'eau et 28,35 ml d'acide acétique à -10°C, ajouter par spatulées 22,32 g (141, 2 mmoles) de KMnO₄.

Agiter 1h30 à -10°C puis filtrer.

Evaporer l'acétone du filtrat puis l'extraire par CH₂Cl₂ et sécher sur Na₂SO₄. Evaporer sous vide et purifier par flash chromatographie (éluant : heptane : CH₂Cl₂ : AcOEt ; 88:10:2).

Récupérer 3,53 g d'un liquide incolore (21 %).

RMN (CDCl₃) : δ 4,3 (q, 2H, OCH₂CH₃) ; 4,2 (s, 1H, OH) ; 2,3 (s, 3H, CH₃CO) ; 2,1 (dd, 1H, CH₂CH) ; 1,8 (m, 2H, CH₂CH) ; 1,3 (t, 3H, OCH₂CH₃) ; 0,9 (dd, 6H, CH(CH₃)₂). IR (CHCl₃) : νOH : 3510 cm⁻¹ ; νCO (cétone et ester) : 1717 cm⁻¹.

c) Acide 2 (S)[1(S*)-hydroxyéthyl] 2(S*)-hydroxy 4-méthylpentanoïque éthyl ester

A 3,31 g (16,4 mmoles) de produit b) dans 33 ml d'éthanol à 0°C, ajouter 0,62 g (16,4 mmoles) de borohydrure de sodium en 15 minutes. Agiter 5 minutes puis évaporer l'éthanol.

Le résidu est repris dans HCl 2N et extrait deux fois par Et₂O. Les phases éthérrées sont séchées sur sulfate de sodium puis évaporées. Purifier par flash chromatographie (éluant : heptane : Et₂O : CH₂Cl₂ ; 70:20:10).

Récupérer 0,81 g du diastéréoisomère le moins polaire (25 %).

RMN (CDCl₃) : δ 4,3 (q, 2H, OCH₂CH₃) ; 3,8 (m, 1H, CH-OH) ; 3,5 (s, 1H, OH) ; 2,3 (d, 1H, OH) ; 1,9 (dd, 1H, CH₂-CH) ; 1,8-1,7 (m, 2H, CH₂CH, CH(CH₃)₂) ; 1,4 (t, 3H, OCH₂CH₃) ; 1,15 (d, 3H, CH-CH₃) ; 1 (d, 3H, CH(CH₃)₂) ; 0,85 (d, 3H, CH(CH₃)₂).

IR (CHCl₃) : νOH : 3528 cm⁻¹ ; νCO : 1721 cm⁻¹.

d) Acide 2 (S)[1-(S*) -éthylméthanesulfonate] 2-(S*)-hydroxy 4-méthylpentanoïque éthyl ester

A 0,48 g (2,35 mmoles) du produit c) dissous dans 10 ml d'éther éthylique à 0°C, ajouter 0,36 ml (2,58 mmoles) de triéthylamine puis 0,2 ml (2,58 mmoles) du chlorure d'acide méthanesulfonique. Agiter 1 nuit à température ambiante.

Le milieu est ensuite lavé par H₂O puis de la soude 0,5 N puis de l'eau.

Sécher sur sulfate de sodium et évaporer.

Récupérer 0,57 g d'une huile visqueuse (86 %).

RMN (CDCl₃) : δ 4,8 (q, 1H, CH-OSO₂CH₃) ; 4,3 (m, 2H, OCH₂CH₃) ; 3,6 (s, 1H, OH) ;

2,2 (dd, 1H, CH₂CH) ; 1,9 (m, CH(CH₃)₂) ; 1,7 (dd, 1H, CH₂CH) ; 1,5 (d, 3H, CH-CH₃) ;

1,4 (m, 3H, OCH₂CH₃) ; 1 (dd, 6H, CH(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) : νOH : 3518 cm⁻¹ ; νCO : 1728 cm⁻¹.

e) Acide 2 (R)[1(S*)-(4-(méthoxy)-benzylmercapto)éthyl]-2-(R*)-hydroxy 4-méthylpentanoïque éthyl ester

A 0,33 g (2,12 mmoles) de 4-(méthoxy)-benzylsulfure dans 1,3 ml d'éthanol, ajouter 0,97 ml (2,12 mmoles) d'éthylate de sodium (2,2 M dans l'éthanol). Agiter 5 minutes et additionner cette solution sur 0,54 g (1,91 mmoles) de produit d) dans 8,8 ml d'éthanol. Agiter 4 heures à 70°C puis 1 nuit à température ambiante.

Évaporer l'éthanol et reprendre le résidu dans AcOEt. Laver par H₂O, NaOH 1N puis de l'eau.

Sécher sur sulfate de sodium et évaporer.

Purifier par flash chromatographie (éluant : heptane : Et₂O ; 98:2 puis 97:3).

Récupérer 0,23 g (35 %).

RMN (CDCl₃) : δ 7,2 (d, 2H, CHAr) ; 6,8 (d, 2H, CHAr) ; 4,3 (q, 2H, OCH₂CH₃) ;

3,8 (s, 3H, OCH₃ et dd, 2H, CH₂S) ; 3,4 (s, 1H, OH) ; 2,8 (q, 1H, CHS) ; 2 (dd, 1H, CH₂CH) ; 1,7-1,5

(m, 2H, CHCH₂) ; 1,3 (t, 3H, OCH₂CH₃) ; 1,25 (d, 3H, CH₃CH) ; 1 (d, 3H, CH(CH₃)₂) ; 0,9 (d, 3H, CH(CH₃)₂).

IR (CHCl₃) : νOH : 3526 cm⁻¹ ; νCO : 1723 cm⁻¹.

f) Acide 2 (R) [1(S*) (4-(méthoxy) benzylmercapto)éthyl] 2 (R*) -hydroxy 4-méthylpentanoïque

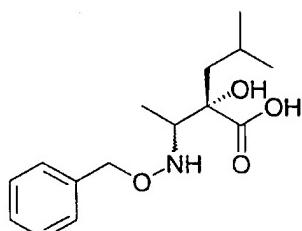
A 0,31 g (0,91 mmole) de produit d) dans 6 ml d'éthanol ajouter 3,18 ml (3,18 mmoles) de soude 1N. Agiter 1 nuit à 80°C. Diluer avec H₂O et extraire par AcOEt. Acidifier la phase aqueuse par HCl 1N et

extraire par CH_2Cl_2 . Sécher sur sulfate de sodium et évaporer. Cristalliser en ajoutant au résidu de l'éther de pétrole et quelques gouttes d'éther éthylique.

Récupérer après filtration 0,123 g (43 %).

RMN (CDCl_3) : δ 7,3 (d, 2H, CHAr) ; 6,8 (d, 2H, CHAr) ; 3,7 (s, 3H, OCH_3 et dd, 2H, CH_2S) ; 3,3 (s, 1H, OH) ; 2,9 (q, 1H, CHCH_3) ; 2 (dd, 1H, CH_2CH) ; 1,8 (m, 1H, CH_2CH) ; 1,7 (dd, 1H, CH_2CH) ; 1,3 (d, 3H, CH_3CH) ; 1 (d, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 0,9 (d, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Intermédiaire 23 : Acide 2 (S) [1(S*) (o-benzylhydroxylamino)éthyl] 2(S)-hydroxy 4-méthylpentanoïque



a) Acide 2 (S)[(1-(R)-hydroxyéthyl)] 2-(S)-hydroxy 4-méthyl pentanoïque éthyl ester

A 21,84 g d'AD-Mix β dans 70 ml de tert-butanol et 70 ml d'eau agités 20 minutes, ajouter 1,16 g (12 mmoles) de méthane sulfonamide.

Refroidir à 0°C puis ajouter 2,08 g (12 mmoles) de produit a) de l'intermédiaire 22.

Agiter 2 jours à température ambiante. Additionner 18 g de sulfite de sodium et agiter 2 heures.

Extraire par AcOEt et laver la phase organique deux fois par KOH 2N.

Sécher sur sulfate de sodium et évaporer.

Purifier par flash chromatographie (éluant : CH_2Cl_2 : AcOEt : MeOH ; 95:4:1).

Récupérer 1,88 g (77 %).

RMN (CDCl_3) : δ 4,3 (q, 2H, OCH_2CH_3) ; 3,9 (m, 1H, CHOH) ; 3,4 (s, 1H, OH) ; 2,05 (d, 1H, OH) ; 1,7-1,5 (m, 3H, CH_2CH) ; 1,3 (t, 3H, OCH_2CH_3) ; 1,25 (d, 3H, CH_3CH) ; 1 (d, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 0,9 (d, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

IR (CHCl_3) : νOH : 3518 cm^{-1} ; νCO : 1724 cm^{-1} .

b) Acide 2 (S) [1(oxoéthyl)] 2(S)-hydroxy-4-méthylpentanoïque éthyl ester

A 6,76 g (33,1 mmoles) de produit a) dans 200 ml de CH_2Cl_2 à 0°C, ajouter 9,4 ml (132 mmoles) de DMSO puis 18,7 g (132 mmoles) de P_2O_5 .

Agiter 30 minutes à température ambiante puis additionner de nouveau 9,38 g de P_2O_5 .

Agiter 16 h à température ambiante puis additionner 32,3 ml (231,7 mmoles) de triéthylamine en 15 minutes.

Agiter 1 heure à température ambiante puis additionner 200 ml d'HCl 1N à 0°C.

Décanter, laver la phase organique deux fois par HCl 1N. Purifier par flash chromatographie (éluant : heptane : AcOEt ; 95:5).

Récupérer 3,25 g d'huile (48 %).

RMN (CDCl_3) : δ 4,3 (q, 2H, OCH_2CH_3) ; 4,2 (s, 1H, OH) ; 2,3 (s, 3H, CH_3CO) ; 2,1 (dd, 1H, CH_2CH) ; 1,9 (dd, 1H, CH_2CH) ; 1,8 (m, 1H, CH_2CH) ; 1,3 (t, 3H, OCH_2CH_3) ; 0,95 (dd, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

IR (CHCl_3) : vOH : 3504 cm^{-1} ; vCO (ester + cétone) : 1716 cm^{-1} .

c) Acide 2 (S) [1(o-benzylhydroxylimino)éthyl] 2-(S)-hydroxy 4-méthylpentanoïque éthyl ester

A 0,674 g (3,33 mmoles) de produit b) dans 10 ml d'éthanol additionner 0,585 g (3,66 mmoles) de chlorhydrate de o-benzylhydroxylamine et 0,27 ml (3,33 mmoles) de pyridine.

Agiter à 95°C pendant 3 heures.

Evaporer l'éthanol et reprendre le résidu par H_2O .

Extraire par 3 x 50 ml d'AcOEt.

Sécher la phase organique et évaporer sous vide.

Récupérer 1 g d'une huile incolore (98 %).

RMN (CDCl_3) : δ 7,3 (m, 5H, CHAr) ; 5,15 (s, 2H, CH_2Ar) ; 4,2 (q, 2H, OCH_2CH_3) ; 3,9 (s, 1H, OH) ; 1,9 (m, 5H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ et CH_2CH) ; 1,8 (m, 1H, CH_2CH) ; 1,3 (t, 3H, OCH_2CH_3) ; 0,95 (dd, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

IR (CHCl_3) : vOH : 3514 cm^{-1} ; vCO : 1726 cm^{-1} .

d) Acide 2 (S) [1(o-benzylhydroxyamino)éthyl] 2 (S)-hydroxy 4-méthylpentanoïque éthyl ester

A 0,737 g (2,4 mmoles) de produit c) dans 20 ml de méthanol ajouter 1,35 g (21,6 mmoles) de cyanoborohydrure de sodium puis 5,13 ml de méthanol chlorhydrique goutte à goutte.

Agiter pendant 1 nuit et évaporer sous vide.

Le résidu est repris par HCl 1N et extrait trois fois par AcOEt.

Laver la phase organique par NaOH 1N puis H_2O .

Purifier par flash chromatographie (éluant : heptane : AcOEt ; 9:1).

Récupérer 0,625 g d'une huile incolore (84 %).

RMN (DMSO) : δ 7,3 (m, 5H, HAr) ; 6,2 (d, 0,4H, NH) ; 6 (d, 0,6H, NH) ; 4,5 (dd, 2H, CH_2Ar) ; 4 (m, 2H, OCH_2CH_3) ; 3,25 (m, 0,6H, CHNH) ; 3 (m, 0,4H, CHNH) ; 1,7-1,4 (m, 3H, CH_2CH) ; 1,2 (t,

3H, OCH₂CH₃) ; 1,05 (dd, 2H, CH₃CH) ; 0,9 (dd, 3H, CH(CH₃)₂) ; 0,8 (dd, 3H, CH(CH₃)₂).
 IR (CHCl₃) : νOH : 3514 cm⁻¹ ; νCO : 1723 cm⁻¹.

e) Acide 2 (S) [1 (o-benzylhydroxylamino) éthyl]2-(S)-hydroxy 4-méthylpentanoïque

A 0,6 g (1,95 mmoles) de produit d) dans 10 ml d'éthanol, ajouter 3,9 ml de soude 1N.
 Agiter à 100°C pendant six heures. Evaporer l'éthanol et reprendre le résidu par H₂O. Neutraliser jusqu'à pH 6 par H₂SO₄ 1M.
 Evaporer à sec et reprendre le résidu par du méthanol. Filtrer, évaporer.
 Récupérer 0,55 g d'une mousse blanche (100 %).
 RMN (DMSO) : δ 7,3 (m, 5H, HAr) ; 6,6 (d, 0,4H, NH) ; 6,4 (d, 0,6H, NH) ; 4,9 (s, 0,4H, OH) ; 4,8 (s, 0,6H, OH) ; 4,55 (m, 2H, CH₂Ar) ; 2,9 (m, 1H, CHNH) ; 1,8-1,4 (m, 3H, CH₂CH) ; 1 (dd, 3H, CH₃CH) ; 0,9-0,8 (m, 6H, CH(CH₃)₂).
 IR (CHCl₃) : νOH : 3416 cm⁻¹ ; νCO : 1724 cm⁻¹.

Exemple 1 : N-2(S)[(1-hydroxycarbamoyl)-1-éthyl]2-(S) hydroxy-4 méthylpentanoyl O-méthyltyrosine N méthylamide

a) N(1)[-2(S*) hydroxy-2(S*)(3méthyl) propyl 3(R*) méthyl pent-4-enoyl] O-méthyltyrosine N-méthylamide

Solubiliser 4,83 g (25,9 mmoles) de l'intermédiaire 1 dans 100 ml de CH₂Cl₂ sec. Ajouter 5,40 g (25,9 mmoles) de o-méthyltyrosine N-méthylamide, 13,5 g (25,9 mmoles) de PyBop et 11,3 ml (64,8 mmoles) de diisopropyléthylamine et agiter 3 h à température ambiante. Laver par HCl N puis NaHCO₃. Sécher, évaporer.

Purifier par flash chromatographie sur 800 g de silice (éluant : heptane:AcOEt ; 50:50).

Récupérer 8,31 g (soit 85 %) mélange de diastéréoisomères.

RMN (CDCl₃) : δ 7,3 (1H, m, CONH-) ; 7,15 (2H, d, CH(Ar)) ; 6,85 (2H, d, CHAr) ; 6,1 (1H, d, -CONH-) ; 5,75 (1H, m, CH=) ; 5,1 (2H, m, CH₂=) ; 4,6 (1H, m, CH-α(Tyr)) ; 3,8 (3H, s, OCH₃) ; 3,05 (2H, m, CH₂Ar) ; 2,75 (3H, 2d, CONHCH₃) ; 2,5 (1H, m, C=C-CH-CH₃) ; 1,6 (3H, m, CH₂-CH(CH₃)₂) ; 0,8 (9H, m, CH₃).

b) N-2(S*)[1(hydroxycarbonyl)-1 éthyl]-2(S*) hydroxy-4-méthyl pentanoyl O-méthyltyrosine N-méthylamide

Solubiliser 8,05 g (21,4 mmoles) du produit a) dans 200 ml de tBuOH. Solubiliser 45,7 g (214 mmoles) de NaIO₄ dans 845 ml d'eau. Ajouter 0,68 g (4,3 mmoles) de KMnO₄, 3,25 g (23,5 mmoles) de K₂CO₃. Agiter 1/2 h puis ajouter 200 ml de tBuOH, puis additionner la solution de produit a) et agiter 4 h à température ambiante.

Ajouter HCl N et extraire par 3 fois 500 ml d'AcOEt. Rassembler les phases organiques et les laver avec une solution acide de thiosulfate. Sécher sur Na₂SO₄, évaporer à sec.

Reprendre par NaOHN. Laver à l'éther éthylique. Acidifier par HCl 6N et extraire par AcOEt. Sécher, évaporer. Récupérer 5,5 g (soit 65 %) (mélange de diastéréoisomères).

RMN (DMSO) : δ 7,9 (1H, m, CONH) ; 7,6 (1H, m, CONH) ; 7,1 (2H, m, CH(Ar)) ; 6,8 (2H, m, CH(Ar)) ; 4,95 (1H, d, OH) ; 4,45 (1H, m, CH α(Tyr)) ; 3,7 (3H, s, OCH₃) ; 2,9 (2H, m, CH₂-Ar) ; 2,55 (4H, m, CONHCH₃ et CHCOOH) ; de 1,7 à 1 (3H, m, CH₂-CH-(CH₃)₂) ; de 1 à 0,5 (9H, 3CH₃).

c) N[2(S)[1(-phénylméthoxycarbamoyl)-1 éthyl]-2(S) hydroxy-4 méthyl pentanoyl] O-méthyl-L-tyrosine N-méthylamide

Disposer 5,5 g (13,9 mmoles) du composé b) dans 200 ml de THF sec. Ajouter 3,16 g (15,3 mmoles) de DCC, 2,07 g (15,3 mmoles) de HOBr, 4,45 g (27,9 mmoles) de O benzylhydroxylamine, chlorhydrate, 3,91 ml (27,9 mmoles) de Et₃N et agiter une nuit à température ambiante.

Filtrer la DCU et évaporer à sec. Reprendre par CH₂Cl₂. Laver par HCl N puis NaHCO₃ saturé.

Sécher, évaporer. Purifier par flash chromatographie sur 300 g de silice (injecter avec : CH₂Cl₂ ; éluer avec : CH₂Cl₂:MeOH:NH₄ ; 95:5:0,5).

Récupérer 3,34 g du diastéréoisomère le moins polaire pur (50 %).

RMN (CDCl₃) :

diastéréoisomère le moins polaire :

δ 9,1 (1H, s, CONHO) ; 7,5 (1H, d, CONH) ; 7,4 (5H, s, Ar-CH₂O) ; 7,2 (2H, d, CH(Ar)) ; 6,8 (2H, d, CH(Ar)) ; 5,9 (1H, q, CONHCH₃) ; 4,9 (2H, s, ArCH₂O) ; 4,8 (1H, s, OH) ; 4,4 (1H, m, CH-α(Tyr)) ; 3,8 (3H, s, OCH₃) ; 3,2 - 2,95 (2H, m, CH₂ Ar) ; 2,7 (3H, d, CONHCH₃) ; 2,3 (1H, q, ONHCOCHCH₃) ; de 1,2 à 1,4 (3H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 0,95 - 0,8 - 0,7 (9H, 3d, 3CH₃).

diastéréoisomère le plus polaire :

N(2R)[1(R) phénylméthoxycarbamoyl)éthyl] 2(R) hydroxy 4-méthyl L-tyrosine N-méthylamide

RMN (CDCl₃) : δ 10 (1H, s large, CONHOH) ; 7,7 (1H, d, CONH) ; 7,35 (5H, m, ArCH₂O) ; 7,1 (2H, d, H(Ar)) ; 6,8 (2H, d, H(Ar)) ; 6,2 (1H, q large, CONHCH₃) ; 4,9 (3H, s + m, Ar-CH₂-O + OH) ; 4,45 (1H, m, CH-α(Tyr)) ; 3,8 (3H, s, OCH₃) ; 3 (2H, m, CH₂Ar) ; 2,8 (3H, d, NHCH₃) ; 2,5 (1H, q, CHCH₃) ; 1,6 et 1,3 (3H, 2 m, CH₂CH) ; 1 - 0,85 et 0,7 (9H, 3d, 3CH₃).

d) N-2-(S)[1(S) hydroxycarbamoyl]-1 éthyl]-2(S) hydroxy-4-méthyl pentanoyl O méthyl L-tyrosine N-méthylamide

3,28 g (6,8 mmoles) du diastéréoisomère le moins polaire c) sont solubilisés dans 40 ml d'éthanol absolu sous azote. Ajouter 300 mg de Pd/c à 10 %. Mettre sous atmosphère d'hydrogène et agiter 2 h à température ambiante.

Filtrer le catalyseur, le rincer à l'éthanol, évaporer à sec.

Purifier par flash chromatographie sur 200 g de silice (éluant : CH₂Cl₂:MeOH ; 95:5).

Récupérer 1,81 g (soit 65 %) de produit.

[α]_D = + 20,9° à t = 20°C (c = 1, MeOH).

RMN(CDCl₃) : δ 10,75 (1H, s, HONHCO) ; 9,05 (1H, s, HONHCO) ; 7,9 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,55 (1H, d, CONH) ; 7,05 (2H, d, CH(Ar)) ; 6,75 (2H, d, CH(Ar)) ; 5,42 (1H, s, OH) ; 4,5 (1H, m, CH_α(Tyr)) ; 3,7 (3H, s, OCH₃) ; 2,6 (3H, d, CONHCH₃) ; 2,3 (1H, q, HONHCOCH₂-CH₃) ; 1,55 (2H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 1,22 (1H, m, CH₂-CH(CH₃)₂) ; 0,85 - 0,7-0,6 (9H, 3d, 3CH₃).

Exemple 2 : N-2-(S)[1(S)(hydroxycarbamoyl) éthyl]-2(S) hydroxy-4-méthylpentanoyl 3-méthyl-(S) valine N-méthylamide

a) N-[2(S)[1(S)((1,1diméthyl) éthoxycarbonyl)éthyl]-2 (S) hydroxy 4-méthylpentanoyl] 3 méthyl (S) valine N-méthylamide

Solubiliser 500 mg (1,9 mmoles) de l'intermédiaire 4 dans 25 ml de CH₂Cl₂ sec. Ajouter 277 mg (1,9 mmoles) de (S) méthyl 3-valine N-méthylamide, 1,05 g de PyBop et 744 µl (4 mmoles) de diisopropyléthylamine. Agiter une nuit à température ambiante. Laver par HCl N puis NaHCO₃ saturé. Sécher, évaporer. Reprendre par AcOEt.

Filtrer sur un gel de silice. Evaporer.

Récupérer 598 mg (80 %) de produit.

RMN (CDCl₃) : δ 7,6 (1H, q, CONHCH₃) ; 6,1 (1H, d large, CONH) ; 4,2 (1H, s, OH) ; 4,15 (1H, d, NH-CH-tBu) ; 2,75 (4H, m, NHCH₃ et tBuOCOCH) ; 1,85 (1H, m, CH₂CH) ; 1,7 (1H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 1,5 (9H, s, (CH₃)₃CO) ; 1,4 (1H, m, CH₂-CH) ; 1,15 (3H, d, COCHCH₃) ; 1,1 (9H, s, CH-C(CH₃)₃) ; 0,95 et 0,8 (6H, 2d, CH-(CH₃)₂).

b) N 2(S) [1(S) (hydroxycarbonyl)éthyl] -2(S)hydroxy-4 méthylpentanoyl] 3 méthyl (S) valine N-méthylamide

Solubiliser 580 mg du composé a) dans 6 ml de CH₂Cl₂ sec. Ajouter 6 ml d'acide trifluoroacétique. Agiter 5 h à température ambiante. Evaporer à sec.

Reprendre par 3 fois avec 10 ml de CH₂Cl₂ et 10 ml d'heptane et évaporer à sec.

Récupérer 480 mg de produit pur (100 %).

RMN (DMSO) : δ 8,05 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,05 (1H, d, CONH) ; 5,2 (1H, s très large, COOH) ; 4,1 (1H, d, NHCH₂CO) ; 2,7 (1H, q, HO₂CCH₂CH₃) ; 2,55 (3H, d, NHCH₃) ; 1,6 (2H, m, CH₂-CH) ; 1,45 (1H, m, CH₂-CH) ; 1 (3H, d, CO-CH-CH₃) ; 0,9 (9H, s, C-(CH₃)₃) ; 0,8 et 0,65 (6H, 2d, CH-(CH₃)₂).

c) N-2-(S) [1(S) (hydroxycarbamoyl éthyl]-2 (S) hydroxy-4- méthyl pentanoyl 3 méthyl-(S) valine N-méthylamide

Solubiliser 430 mg (1,3 mmoles) du composé b) dans 9 ml de DMF. Ajouter 204 mg (1,74 mmoles) de O-THP hydroxylamine, 195 mg (1,45 mmoles) de HOBT, 160 µl (1,45 mmoles) de N-méthylmorpholine, 284 mg (1,48 mmoles) de WSC, HCl et agiter une nuit à température ambiante. Evaporer à sec.

Reprendre avec 10 ml de THF et 10ml d'HCl N et agiter 1 h à température ambiante.

Extraire par AcOEt. Sécher, évaporer.

Cristalliser dans l'éther éthylique. Récupérer 205 mg (soit 45 %).

RMN (DMSO) : δ 10,8 (1H, s large, HONHCO) ; 9,1 (1H, s large, HONHCO) ; 8,05 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,45 (1H, d, CONH) ; 5,5 (1H, s, OH) ; 4,15 (1H, d, NHCH₂CO) ; 2,6 (3H, d, NHCH₃) ; 2,5 (1H, q, COCH₂CH₃) ; 1,6 (2H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 1,3 (1H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 1 (3H, d, CH₃CHCO) ; 0,9 (9H, s, C(CH₃)₃) ; 0,85et 0,65 (6H, 2d, -CH-(CH₃)₂).

Exemple 3 : N-2 (S) [(S) hydroxy (S) hydroxycarbamoyl méthyl] 2(S) hydroxy 4-méthyl pentanoyl L-4-chlorophénylalanine N-méthylamide.

a) N-2-(S) [(S) 1,1 diméthyléthoxycarbonyl (S) hydroxyméthyl] 2(S) hydroxy 4-méthyl pentanoyl L-4-chlorophénylalanine N-méthylamide

A 495 mg (1,9 mmoles) de l'intermédiaire 5 dans 5 ml de dichlorométhane sec, ajouter une quantité catalytique de DMAP, 1 ml (5,8 mmoles) de DIPEA puis 0,74 ml (5,8 mmoles) de TMSCl. Agiter 30 mn à 20°C puis ajouter 255 mg (1,9 mmoles) de HOBT, 1 g (2 mmoles) de PyBop, 400 mg (2 mmoles) de 4-chlorophénylalanine N-méthylamide et 1 ml (5,8 mmoles) de DIPEA. Agiter une nuit à 20°C sous azote.

Ajouter 385 mg (2 mmoles) d'acide citrique solubilisé dans 35 ml de méthanol et agiter 30 mn à 20°C. Evaporer à sec. Reprendre par AcOEt. Laver par HCl N puis NaHCO₃. Sécher, évaporer.

Purifier par flash chromatographie (éluant : heptane:AcOEt ; 40:60).

Récupérer 500 mg (58 %) de produit pur. PF : 168°C.

RMN (CDCl_3) : δ 7,3 (2H, d, H(Ar)) ; 7,2 (2H, d, H(Ar)) ; 6,9 (1H, d, NHCO) ; 6,4 (1H, q, CONHCH₃) ; 4,6 (1H, m, NHCHCO) ; 4,1 (1H, d, CHOH) ; 4 (1H, s, OH) ; 3,65 (1H, d, OH) ; 3,15 (2H, m, CH₂Ar) ; 2,75 (3H, d, NHCH₃) ; 1,65 (3H, m, CH₂CH) ; 1,55 (9H, s, (CH₃)₃C) ; 1 et 0,85 (6H, 2d, (CH₃)₂CH).

b) N-2-(S)[(S)hydroxy (S) hydroxycarbonyl méthyl] 2(S) hydroxy 4-méthylpentanoyl L-4-chlorophénylalanine N-méthylamide

Solubiliser 500 mg du composé a) dans 5 ml de CH_2Cl_2 sec. Ajouter 1,25 ml d'acide trifluoroacétique et agiter une nuit à 20°C. Evaporer à sec.

Reprendre par un mélange CH_2Cl_2 50 / heptane : 50 et évaporer à sec. Récupérer 440 mg soit 100 %.

RMN (CDCl_3) : δ 7,9 (1H, d, CONHCH) ; 7,3 (2H, d, CH(Ar)) ; 7,15 (2H, d, CH(Ar)) ; 5,65 (1H, q, CONHCH₃) ; 4,55 (1H, m, NHCHCO) ; 4 (1H, s, CHOH) ; 3,1 (2H, m, CH₂Ar) ; 2,8 (3H, d, NHCH₃) ; 1,75 (1H, m, CH(CH₃)₂) ; 1,65 (2H, m, CH₂CH) ; 1 et 0,8 6H, 2d, CH(CH₃)₂).

c) N-2-(S) [(S) hydroxy (S) hydroxycarbamoyl méthyl] 2(S) hydroxy 4-méthyl pentanoyl L-4 chlorophényl alanine N-méthylamide

Solubiliser 440 mg (1,1 mmoles) du composé b) dans 8 ml de DMF sec. Ajouter à 0°C 180 mg (1,5 mmoles d'hydroxylamine OTHP, 180 mg (1,3 mmoles) de HOBT, 150 μ l (1,3 mmoles) de N-méthylmorpholine, 250 mg (1,3 mmoles) de WSC. Agiter une nuit à 20°C. Evaporer à sec. Reprendre avec 4 ml de THF et 4 ml d'HCl N et agiter 4h à 20°C.

Concentrer à sec. Purifier par flash chromatographie (éluant : CH_2Cl_2 : MeOH:AcOEt ; 90:10:1).

Récupérer 160 mg (35 %) de produit pur. PF : 185°C.

RMN (DMSO) : δ 10,7 (1H, s large, HONHCO) ; 9 (1H, s large, HONHCO) ; 8,15 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,65 (1H, d, CONH) ; 7,25 (2H, d, H(Ar)) ; 7,20 (2H, d, H(Ar)) ; 6 et 5 (2H, 2s très larges, OH) ; 4,45 (1H, m, COCHNH) ; 3,85 (1H, s, CHOH) ; 3,05 (1H, dd, CH₂Ar) ; 2,95 (1H, dd, CH₂Ar) ; 2,5 (3H, d, NHCH₃) ; 1,55 (1H, dd, CH₂-CH) ; 1,4 (1H, m, CH₂CH) ; 1,25 (1H, dd, CH₂CH) ; 0,8 et 0,6 (6H, 2d, CH(CH₃)₂).

Les exemples 4 à 28 ont été synthétisés de la même manière que l'exemple 2, à l'exception de l'exemple 7, synthétisé de la même manière que l'exemple 1.

Exemple 4 : N-2(S) [1(S) (hydroxycarbamoyl)éthyl] 2(S) hydroxy 4-méthyl pentanoyl L-phényl alanine N-méthylamide

P.F. : 174,2° (dec)

RMN (DMSO) : δ 10,75 (1H, s large, HONHCO) ; 9,05 (1H, s large, HONHCO) ; 7,95 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,60 (1H, d, CONH) ; 7,20 (5H, m, H(Ar)) ; 5,40 (1H, s large, COH) ;

4,45 (1H, m, NHCHCO) ; 2,95 (2H, dd, CH2Ar) ; 2,60 (3H, d, NHCH₃) ; 2,30 (1H, q, COCHCH₃) ; 1,60 (1H, ddd, CH(CH₃)) ; 1,55 (1H, dd, CH₂CH) ; 1,20 (1H, m, CH₂CH) ; 0,85 (3H, d, CH₃CH) ; 0,70 et 0,50 (6H, 2d, CH(CH₃)₂).

Exemple 5 : N-2(S)[-1-(S)(hydroxycarbamoyl)-éthyl]-2(S) hydroxy-4-méthyl pentanoyl O-méthyl-L-tyrosine phénylméthylamide

RMN (DMSO) : δ 10,75 (1H, s large, HONHCO) ; 9,05 (1H, s large, HONHCO) ; 8,5 (1H, t, NHCH₂Ar) ; 7,65 (1H, d, CONH) ; 7,25 (2H, m, CH(Ar)) ; 7,1 (5H, m, CH(Ar)) ; 6,8 (2H, d, CH(Ar)) ; 5,4 (1H, s, OH) ; 4,6 (1H, m, NHCHCO) ; 4,25 (2H, m, NHCH₂Ar) ; 3,7 (3H, s, OCH₃) ; 2,9 (2H, m, CHCH₂Ar) ; 2,3 (1H, q, COCHCH₃) ; 1,55 (2H, m, CH₂CH) ; 1,2 (1H, dddd, CH(CH₃)₂) ; 0,85 - 0,7 et 0,55 (9H, 3d, CH₃CH et CH(CH₃)₂).

Exemple 6 : N-2(S)[-1-(S) (hydroxycarbamoyl) 1(S) éthyl]-2(S) hydroxy 4-méthyl pentanoyl leucinyl glycine méthyl ester

RMN (DMSO) : δ 10,8 (1H, s large, HONHCO) ; 9,1 (1H, s large, HONHCO) ; 8,5 (1H, t, CONH) ; 7,55 (1H, d, CONH) ; 5,45 (1H, s, OH) ; 4,45 (1H, m, CHCO) ; 3,85 (2H, d, NHCH₂CO) ; 3,60 (3H, s, OCH₃) ; 2,45 (1H, q, COCH-CH₃) ; de 1,8 à 1,35 (4H, m, CH₂-CH(CH₃)₂ et CH₂CH) ; de 1 à 0,6 (12H, m, -CH(CH₃)₂ 2 fois) ; 0,6 (3H, d, COCHCH₃).

Exemple 7 : N-2(S) [-1-(S) hydroxycarbamoyl 1(S) éthyl] 2(S) hydroxy-3 méthyl butanoyl O-méthyltyrosine N-méthylamide

Synthétisé avec l'intermédiaire 9.

RMN (DMSO) : δ 10,83 (1H, s large, OHNHCO) ; 9,05 (1H, s large, HONHCO) ; 7,9 (1H, q, NHCH₃) ; 7,4 (1H, d, NHCH) ; 7,1 (2H, d, H(Ar)) ; 6,8 (2H, d, H(Ar)) ; 5,60 (1H, s, OH) ; 4,48 (1H, m, NHCHCO) ; 3,7 (3H, s, OCH₃) ; 2,85 (2H, 2dd, CH2Ar) ; 2,6 (1H, q, CHCH₃) ; 2,58 (3H, d, NHCH₃) ; 1,75 (1H, m, CH(CH₃)₂) ; 0,85 et 0,8 (6H, 2d, CH(CH₃)₂) ; 0,65 (3H, d, CHCH₃).

Exemple 8 : N-2(S)[1(S)(Hydroxycarbamoyl)-1 éthyl] 2(S) hydroxy 4-méthyl pentanoyl L-4-nitrophénylalanine N-méthylamide

Déc. : 207°C (dec)

[α]_D = + 17,7° à t = 20°C (c = 1, MeOH).

RMN (DMSO) : δ 10,7 (1H, s large, HONHCO) ; 9,1 (1H, s large, HONHCO) ; 8,21 (2H, d, H(Ar)) ; 7,95 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,7 (1H, d, CONH) ; 7,5 (2H, d, H(Ar)) ; 5,4 (1H, s, OH) ;

4,65 (1H, dd, NHCHCO) ; 3,1 (2H, d, CH2Ar) ; 2,6 (3H, d, NHCH₃) ; 2,25 (1H, q, COCHCH3) ; de 1,7 à 1,4 (2H, m, CH2CH) ; 1,2 (1H, dd, CH2CH) ; 0,85 (3H, d, CHCH₃) ; 0,75 et 0,45 (6H, 2d, CH(CH3)₂).

Exemple 9 : N-2(S)[1(S) (hydroxycarbamoyl) 1(S) éthyl]2-(S) hydroxy-4-méthyl pentanoyl L-4-amino phénylalanine N-méthylamide

RMN (DMSO) : δ 7,82 (1H, q, CONHCH3) ; 7,50 (1H, d, CONH) ; 6,80 (2H, d, H(Ar)) ; 6,40 (2H, d, H(Ar)) ; 4,85 (2H, s large, NH₂) ; 4,40 (1H, dd, NHCHCO) ; 2,70 (2H, d, CH2Ar) ; 2,55 (3H, d, CH3NH) ; 2,2 (1H, q, COCHCH3) ; de 1,7 à 1,45 (2H, m, CH2CH) ; 1,25 (1H, m, CH2CH) ; 0,85 (3H, d, CHCH₃) ; 0,70 (6H, d, CH(CH3)₂).

Exemple 10 : N-2(S)[-1(S) (hydroxycarbamoyl)-1 éthyl]-2(S) hydroxy-4-méthyl pentanoyl L-4-chlorophénylalanine N-méthylamide

[α]_D = + 17,8° à t = 20°C (c = 1, MeOH)

RMN (DMSO) : δ 10,75 (1H, s large, HONHCO) ; 9,05 (1H, HONHCO) ; 7,9 (1H, q, CONHCH3) ; 7,6 (1H, d, CONH) ; 7,25 (2H, d, 2HAr) ; 7,2 (2H, d, 2H(Ar)) ; 5,4 (1H, s large, OH) ; 4,5 (1H, dd, COCHNH) ; 2,9 (2H, d, CH2Ar) ; 2,55 (3H, d, NHCH₃) ; 2,25 (1H, q, CHCH₃) ; 1,55 (1H, m, CH2CH) ; 1,5 (1H, m, CH2CH) ; 1,2 (1H, m, CH2CH) ; 0,85 (3H, d, CHCH₃) ; 0,65 et 0,5 (6H, 2d, CH(CH3)₂).

Exemple 11 : N-2(S)[-1(S)(hydroxycarbamoyl)-1 éthyl]-2(S) hydroxy-4-méthyl pentanoyl L-4-bromophénylalanine N-méthylamide

PF : 214°C (déc.)

RMN (DMSO) : δ 10,75 (1H, s large, OHNHCO) ; 9,05 (1H, s large, HONHCO) ; 7,95 (1H, q, CONHCH3) ; 7,65 (1H, d, CONH) ; 7,4 (2H, d, H(Ar)) ; 7,1 (2H, d, 2H(Ar)) ; 5,4 (1H, s, OH) ; 4,5 (1H, dd, NHCHCO) ; 2,9 (2H, d, CH2(Ar)) ; 2,55 (3H, d, NHCH₃) ; 2,25 (1H, q, CHCH₃) ; 1,5 (2H, m, CH2CH) ; 1,2 (1H, m, CH2CH) ; 0,8 (3H, d, CHCH₃) ; 0,65 et 0,5 (6H, 2d, CH(CH3)₂).

Exemple 12a : N-2(S)[-1(S) hydroxycarbamoyl-1(S) éthyl]-2(S) hydroxy-4-méthyl pentanoyl L-4-chlorophénylalanine N-(2-(4-morpholino)1-éthyle) -amide

PF : 179°C (déc.)

RMN (DMSO) : δ 10,75 (1H, s large, OHNHCO) ; 9,05 (1H, s large, HONHCO) ; 7,95 (1H, t large, CONHCH₂-) ; 7,65 (1H, d, CONH) ; 7,25 (4H, dd, H(Ar)) ; 5,4 (1H, s, OH) ;

4,5 (1H, m, CH₂CO) ; 3,55 (4H, m, (CH₂)₂-O) ; 3,15 (2H, q, CONHCH₂) ; 2,9 (2H, dd, CH₂Ar) ; 2,35 (4H, m, N(CH₂)₂) ; 2,3 (3H, m, CONH-CH₂-CH₂, CH₂CH₃) ; 1,55 (2H, m, CH₂CH) ; 1,2 (1H, dd, CH₂CH) ; 0,85 (3H, d, CHCH₃) ; 0,7 et 0,55 (6H, 2d, CH(CH₃)₂).

Exemple 12b : Chlorhydrate de l'exemple 12a

RMN (DMSO) : δ 10,8 (s, 1H, HONH) ; 10,7 (s large, 1H, (CH₂)₃N⁺H, Cl⁻) ; 9,05 (s, 1H, HONH) ; 8,5 (m, 1H, CONHCH₂) ; 7,65 (d, 1H, CONH) ; 7,3 (m, 4H, H(Ar)) ; 5,4 (s, 1H, OH) ; 4,55 (1H, m, NHCH₂CO) ; 4-3,6 (m, 4H, (CH₂)₂-O) ; 3,5-2,9 (m, 10H, CONHCH₂ et (CH₂)₃N⁺H, Cl⁻ et CH₂Ar) ; 2,25 (q, 1H, CH₂CH₃) ; 1,6 (m, 2H, CH₂CH) ; 1,2 (m, 1H, CH₂CH) ; 0,85 (d, 3H, CHCH₃) ; 0,7 et 0,5 (2d, 6H, CH(CH₃)₂).

Exemple 13 : N-2(S)-[1-(S)-(Hydroxycarbamoyl)-1 éthyl]-2(S) hydroxy-4-méthyl pentanoyl L-4-chlorophénylalanine N-(2 méthylthio-1-éthyle) amide

RMN (DMSO) : δ 10,7 (1H, s large, HONHCO) ; 9,05 (1H, s, OHNHCO) ; 8,2 (1H, t, CONH) ; 7,6 (1H, d, CONH) ; 7,25 (4H, q, H(Ar)) ; 5,35 (1H, s, OH) ; 4,6 (1H, m, NHCH₂CO) ; 3,2 (2H, dd, CH₂-Ar) ; 2,9 (2H, m, NHCH₂) ; 2,45 (2H, m, CH₂S) ; 2,25 (1H, q, CHCH₃) ; 2,05 (3H, s, SCH₃) ; 1,55 (2H, m, CH₂CH) ; 1,15 (1H, m, CH₂CH) ; 0,85 (3H, d, CHCH₃) ; 0,65 et 0,5 (6H, 2d, CH(CH₃)₂).

Exemple 14 : N-2(S)[1(S) hydroxycarbamoyl-1éthyl]-2(S) hydroxy 4-méthyl pentanoyl L-4-iodophénylalanine N-méthylamide

RMN (DMSO) : δ 10,75 (1H, sl, OHNHCO) ; 9,05 (1H s large, HONHCO) ; 7,95 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,63 (1H, d, CONH) ; 7,6 (2H, d, H(Ar)) ; 7 (2H, d, HAr) ; 5,4 (1H, s, OH) ; 4,55 (1H, m, COCH₂NH) ; 2,88 (2H, dd, CH₂Ar) ; 2,55 (3H, d, NHCH₃) ; 2,25 (1H, q, CHCH₃) ; 1,55 (2H, m, CH₂CH) ; 1,2 (1H, m, CH₂CH) ; 0,85 (3H, d, CHCH₃) ; 0,7 et 0,5 (6H, 2d, CH(CH₃)₂).

Exemple 15 : N-2(S)[1(S) hydroxycarbamoyl-1 éthyl]-2(S) hydroxy 4-méthylpentanoyl L-4-iodophénylalanine N-(2 méthylthio-1-éthyl) amide

RMN (DMSO) : δ 10,7 (1H, s large, OHNHCO) ; 9,1 (1H, s large, HONHCO) ; 8,2 (1H, dd, CONHCH₂) ; 7,6 (3H, d, H(Ar) et d, CONH) ; 7,05 (2H, d, H(Ar)) ; 5,3 (1H, s, OH) ; 4,6 (1H, m, NHCH₂CO) ; 3,3 (2H, m, CH₂NH) ; 2,9 (2H, m, CH₂Ar) ; 2,5 (3H, CH₂S et CHCH₃) ; 2,1 (3H, s, SCH₃) ; 1,6 (2H, m, CH₂CH) ; 1,2 (1H, m, CH₂CH) ; 0,9 (3H, d, CH-CH₃) ; 0,7 et 0,5 (6H, 2d, CH(CH₃)₂).

Exemple 16 : N-2(S) [1(S) hydroxy carbamoyl-1 éthyl]-2(S) hydroxy 4-méthylpentanoyl L-4-fluorophénylalanine N-méthylamide

P.F. : 186,5°C

RMN (DMSO) : δ 10,75 (1H, s, HONHCO) ; 9,05 (1H, s large, HONHCO) ; 7,9 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,65 (1H, d, CONHCH) ; 7,2 (2H, dd, H(Ar)) ; 7,05 (2H, dd, H(Ar)) ; 5,4 (1H, s, COH) ; 4,55 (1H, m, COCHNH) ; 2,9 (2H, d, CH₂Ar) ; 2,6 (3H, d, NHCH₃) ; 2,3 (1H, q, CHCH₃) ; 1,6 (2H, m, CH₂CH) ; 1,2 (1H, m, CH₂CH) ; 0,85 (3H, d, CHCH₃) ; 0,7 et 0,55 (6H, 2d, CH(CH₃)₂).

Exemple 17 : N-2(S) hydroxy 3(S) hydroxycarbamoyl 2(S) 1(2-méthyl) propyl hexanoyl L-4-chlorophénylalanine N-méthyl amide

RMN (DMSO) : δ 7,9 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,6 (1H, d, CONH) ; 7,2 (4H, m, H(Ar)) ; 5,3 (1H, s large, OH) ; 4,5 (1H, m, NHCHCO) ; 2,9 (2H, d, CH₂Ar) ; 2,6 (3H, d, NHCH₃) ; 2,15 (1H, q, CHCH₃) ; de 1,5 à 0,8 (7H, m, CH₂CH et CHCH₂CH₂CH₃) ; 0,8 et 0,7 (9H, 1 t et 2d, 3CH₃).

Exemple 18 : N-2(S)[1(S)hydroxy carbamoyl-1 éthyl]-2 (S) hydroxy 4-méthylpentanoyl L-3,4-dichlorophénylalanine N-méthylamide

PF : 216°C (Déc)

RMN (DMSO) : δ 10,7 (1H, s, HONHCO) ; 9,05 (1H, s, HONHCO) ; 7,95 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,7 (1H, d, CONH) ; 7,5 (2H, 1d et 1s, H(Ar)) ; 7,2 (1H, d, H(Ar)) ; 5,45 (1H, s, OH) ; 4,55 (1H, m, NHCHCO) ; 2,9 (2H, d, CH₂Ar) ; 2,6 (3H, d, CONHCH₃) ; 2,25 (1H, q, CHCH₃) ; 1,55 (2H, m, CH₂CH) ; 1,2 (1H, m, CH₂CH) ; 0,85 (3H, d, CHCH₃) ; 0,6 et 0,5 (6H, 2d, CH(CH₃)₂).

Exemple 19 : N-2(S)[1(S)hydroxy carbamoyl-1 éthyl]-2 (S) hydroxy 4-méthylpentanoyl L-3,4-dichlorophénylalanine N-hydroxyéthyoxyethylamide

RMN (DMSO) : δ 8,1 (1H, t, NHCH₂) ; 7,7 (1H, d, CONH) ; 7,5 (2H, dd, H(Ar)) ; 7,25 (1H, dd, H(Ar)) ; 5,5 (1H, s large, COH) ; 4,6 (1H, m, COCHNH) ; 3,5 (2H, t, CH₂OH) ; 3,4 (4H, m, CH₂-O-CH₂) ; 3,2 (2H, m, NHCH₂) ; 3 (2H, d, CH₂Ar) ; 2,3 (1H, q, CHCH₃) ; 1,5 (2H, m, CH₂CH) ; 1,2 (1H, m, CH₂CH) ; 0,85 (3H, d, CHCH₃) ; 0,7 et 0,5 (6H, 2d, CH(CH₃)₂).

Exemple 20 : N-2(S)[1(S)hydroxycarbamoyl-1 éthyl]-2 (S) hydroxy 4-méthylpentanoyl L-2,4-dichlorophénylalanine N-méthylamide

Les diastéréoisomères ont été séparés à l'étape a (diastéréoisomère le moins polaire)

PF: 193,5°C

RMN (DMSO) : δ 10,8 (1H, s, CONHOH) ; 9,1 (1H, s, CONHOH) ; 7,9 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,7 (1H, d, CONH) ; 7,5 (1H, s, H(Ar)) ; 7,4 (2H, 2d, H(Ar)) ; 5,4 (1H, s, OH) ; 4,6 (1H, m, COCH₂NH) ; 3,1 (2H, m, CH₂(Ar)) ; 2,6 (3H, d, NHCH₃) ; 2,3 (1H, q, CH₂CH₃) ; 1,5 (2H, m, CH₂CH) ; 1,2 (1H, m, CH₂CH) ; 0,8 (3H, d, CHCH₃) ; 0,7 et 0,5 (6H, 2d, CH(CH₃)₂).

Exemple 21 : N-2(S)[1(S) hydroxycarbamoyl-1 éthyl]-2(S) hydroxy-4-méthylpentanoyl L-3,4-dichlorophénylalanine N-(2-méthylthio-1-éthyle) amide

RMN (DMSO) : δ 10,75 (1H, s, HONHCO) ; 9,05 (1H, s, HONH) ; 8,15 (1H, t, CONHCH₂) ; 7,7 (1H, d, CONHCH) ; 7,5 (1H, m, H(Ar)) ; 7,2 (1H, m, H(Ar)) ; 5,4 (1H, s, OH) ; 4,6 (1H, m, NHCH₂CO) ; 3,25 (2H, q, CONHCH₂) ; 2,95 (2H, m, CH₂Ar) ; 2,4 (2H, m, CH₂S) ; 2,28 (1H, q, COCH₂CH₃) ; 2,05 (3H, s, SCH₃) ; 1,55 (2H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 1,2 (1H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 0,85 (3H, d, COCH₂CH₃) ; 0,65 et 0,5 (6H, 2d, CH(CH₃)₂)

Exemple 22 : N-2(S)-[1(S) hydroxycarbamoyl-1 éthyl]-2(S) hydroxy-4-méthylpentanoyl L-3-chlorophénylalanine N-méthylamide

Les diastéréoisomères ont été séparés à l'étape a (diastéréoisomère le moins polaire)

RMN (DMSO) : δ 10,75 (1H, s, HONHCO) ; 9,1 (1H, s, HONHCO) ; 7,95 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,7 (1H, dd, CONHCH) ; de 7,3 à 7,1 (4H, m, H(Ar)) ; 5,4 (1H, s, COH) ; 4,55 (1H, q, NHCH₂CO) ; 2,9 (2H, d, CH₂Ar) ; 2,6 (3H, d, NHCH₃) ; 2,24 (1H, q, COCH₂CH₃) ; de 1,7 à 1,45 (2H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 1,2 (1H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 0,85 (3H, d, COCH₂CH₃) ; 0,7 et 0,5 (6H, 2d, CH(CH₃)₂)

Exemple 23 : N-2(S) [1(S) hydroxycarbamoyl-1 éthyl]-2(S) hydroxy 4-méthyl pentanoyl L-3,4-dichlorophénylalanine N-(2-(2-méthoxyéthoxy)1-éthyl)amide

RMN (DMSO) : δ 10,75 (1H, s très large, OHNHCO) ; 9,05 (1H, s large, HONHCO) ; 8,15 (1H, m, CONHCH₂) ; 7,72 (1H, d, CONHCH) ; 7,5 (1H, d, H(Ar)) ; 7,48 (1H, dd, H(Ar)) ; 7,25 (1H, dd, H(Ar)) ; 5,45 (1H, s, COH) ; 4,65 (1H, q, NHCH₂CO) ; de 3,5 à 3,2 (11H, m, CONHCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃) ; 2,92 (2H, d, CH₂Ar) ; 2,25 (1H, m, COCH₂CH₃) ; 1,55 (2H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 1,2 (1H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 0,85 (3H, d, COCH₂CH₃) ; 0,7 et 0,5 (6H, 2d, CH(CH₃)₂)

Exemple 24 : N-2(S)[1(S)hydroxycarbamoyl-1 éthyl]-2(S)hydroxy-4-méthylpentanoyl L-2,6-dichlorophénylalanine N-méthylamide

Les diastéréoisomères ont été séparés à l'étape a (diastéréoisomère le moins polaire)

RMN (DMSO) : δ 10,75 (1H, s, HONHCO) ; 9,1 (1H, s, HONHCO) ; 8,1 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,65 (1H, d, CONHCH) ; 7,4 (2H, d, H(Ar)) ; 7,2 (1H, t, H(Ar)) ; 5,45 (1H, s, COH) ; 4,75 (1H, m, NHCHCO) ; 3,3 (1H, dd, CH₂Ar) ; 3,1 (1H, dd, CH₂Ar) ; 2,6 (3H, d, NHCH₃) ; 2,2 (1H, q, COCHCH₃) ; 1,55 (2H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 1,2 (1H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 0,85 (3H, d, COCHCH₃) ; 0,6 et 0,3 (6H, 2d, CH(CH₃)₂)

Exemple 25 : N-2(S)[1(S) hydroxycarbamoyl-1 éthyl]-2(S)hydroxy-4-méthylpentanoyl L-2,5-dichlorophénylalanine N-méthylamide

Les diastéréoisomères ont été séparés à l'étape a (diastéréoisomère le moins polaire)

PF : 209-212°C

RMN (DMSO) : δ 10,7 (1H, s, HONHCO) ; 9,1 (1H, s, HONHCO) ; 7,8 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,7 (1H, d, CONHCH) ; 7,4 (2H, m, H(Ar)) ; 7,3 (1H, dd, H(Ar)) ; 5,4 (1H, s, COH) ; 4,6 (1H, m, NHCHCO) ; 3,0 (2H, m, CH₂Ar) ; 2,6 (3H, d, NHCH₃) ; 2,3 (1H, m, COCHCH₃) ; 1,5 (2H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 1,2 (1H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 0,9 (3H, d, COCHCH₃) ; 0,7 et 0,5 (6H, 2d, CH(CH₃)₂)

Exemple 26 : N-2(S)[1(S) hydroxycarbamoyl-1 éthyl]-2(S)hydroxy-4-méthylpentanoyl L-tryptophan N-méthylamide

RMN (DMSO) : δ 10,75 (1H, s, HONHCO) ; 9,1 (1H, s, HONHCO) ; 7,95 (1H, q, NHCH₃) ; 7,65 (1H, d, CONHCH) ; 7,5 (2H, m, H(Ar)) ; 7,25 (1H, d, H(Ar)) ; de 7,15 à 6,9 (3H, m, H(Ar)) ; 5,4 (1H, s, COH) ; 4,5 (1H, m, COCHNH) ; 3 (2H, m, CH₂Ar) ; 2,55 (3H, d, NHCH₃) ; 2,2 (1H, q, COCHCH₃) ; de 1,65 à 0,9 (3H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 0,75 (3H, d, COCHCH₃) ; 0,6 et 0,4 (6H, 2d, CH(CH₃)₂)

Exemple 27 : N-2(S)[1(S) hydroxycarbamoyl-1 éthyl]-2(S)hydroxy-4-méthylpentanoyl L-4-chlorophénylalanine N-(2-cyano-1-éthyl) amide

IR : ν CN 2254 cm⁻¹

RMN (DMSO) : δ 10,75 (1H, s, HONHCO) ; 9,08 (1H, s large, HONHCO) ; 8,5 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,65 (1H, d, CONHCH) ; 7,25 (4H, dd, H(Ar)) ; 5,4 (1H, s, COH) ; 4,6 (1H, m, COCHNH) ; 3,2 (2H, m, CONHCH₂CH₂) ; 2,95 (2H, m, CH₂Ar) ; 2,6 (2H, t, CH₂CN) ; 2,25 (1H, q, COCHCH₃) ;

1,55 (1H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 1,25 (2H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 0,95 (3H, d, COCHCH₃) ; 0,65 et 0,5 (6H, 2d, CH(CH₃)₂)

Exemple 28 : N-2(S)[1(S) hydroxycarbamoyl-1 éthyl]-2(S)hydroxy-4-méthylpentanoyl L-4-chlorophénylalanine N-oximino-2-amino-2-éthylamide

Ce composé a été préparé à partir de l'exemple 27.

Solubiliser 130 mg (0,29 mmoles) de composé de l'exemple 27 dans 10 ml de n-butanol, ajouter 1,01 ml d'une solution d'hydroxylamine base 0,56 M (soit 0,57 mmoles) et chauffer une nuit à 80°C sous atmosphère d'azote; Evaporer à sec. Purifier par flash chromatographie sur 10 g de silice (injection sèche sur 1 g de SiO₂). Eluer CH₂Cl₂ 90 : MeOH 10. Récupérer 74 mg soit 53 % de mousse. RMN (DMSO) : δ 10,7 (1H, s large, HONHCO) ; 9 (1H, s, HONHCO) ; 8,8 (1H, s, C=NOH) ; 8 (1H, m, CONHCH₂) ; 7,62 (1H, m, CONHCH) ; 7,25 (2H, m, H(Ar)) ; 7,15 (2H, m, H(Ar)) ; 5,35 (2H, s large, H₂NC=NOH) ; 4,6 (1H, q, COCHNH) ; 4 (1H, s, COH) ; 3,15 (2H, m, CONHCH₂-) ; 2,85 (2H, m, CH₂Ar) ; de 2,2 à 2,02 (3H, m, COCHCH₃ et CH₂-C=NOH) ; de 1,7 à 1 (3H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 0,8 (3H, d, COCHCH₃) ; 0,65 et 0,55 (6H, 2d, CH(CH₃)₂)

Exemple 29 : N-2-(S) [(S) hydroxy-(S)hydroxycarbamoylméthyl]-2(S) hydroxy-4-méthylpentanoyl O-méthyl tyrosine N-méthylamide

Synthétisé de la même manière que l'exemple 3.

PF : 199°C (déc.)

RMN (DMSO) : δ 10,72 (1H, s, HONH) ; 9 (1H, s, HONH) ; 8,2 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,6 (1H, d, CONH) ; 7,05 (2H, d, CH(Ar)) ; 6,8 (2H, d, CHAr) ; 6,1 (1H, d, OH) ; 4,85 (1H, s, OH) ; 4,38 (1H, m, NHCHCO) ; 3,9 (1H, d, CH-O) ; 3,7 (3H, s, OCH₃) ; 2,92 (2H, 2dd, CH₂Ar) ; 2,6 (3H, d, NHCH₃) ; 1,55 (1H, dd, CH₂CH) ; 1,45 (1H, m, CH(CH₃)₂) ; 1,28 (1H, dd, CH₂CH₂) ; 0,8 et 0,65 (2d, CH(CH₃)₂).

Exemple 30 : N-2(S)[1(S) hydroxycarbamoylméthyl]-2(S)hydroxy-4-méthylpentanoyl L-3,4- dichlorophénylalanine N-méthylamide

PF: 194,1°C

RMN (DMSO) : δ 10,7 (1H, s, large, HONHCO) ; 9,0 (1H, s, HONHCO) ; 8,25 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,7 (1H, d, CONHCH) ; 7,5 (1H, d, H(Ar)) ; 7,45 (1H, m, H(Ar)) ; 7,2 (1H, dd, H(Ar)) ; 6,05 (1H, d, COCHOH) ; 4,9 (1H, s, COH) ; 4,5 (1H, m, COCHNH) ; 3,9 (1H, d, COCHOH) ;

de 3,15 à 2,2 (2H, m, CH₂Ar) ; 2,6 (3H, d, CONHCH₃) ; de 1,5 à 1,25 (3H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 0,8 et 0,6 (6H, 2d, CH(CH₃)₂)

Exemple 31 : N-2(S)[(S) hydroxycarbamoyl(S) méthoxy]méthyl 2(S) hydroxy-4 méthyl pentanoyl O-méthyl tyrosine N-méthylamide

Synthétisé de la même manière que l'exemple 2 à partir de l'intermédiaire 6.

RMN (DMSO) : δ 10,9 (1H, s large, OHNHCO) ; 9,2 (1H, s large, HONHCO) ; 8,05 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,55 (1H, d, CONH) ; 7,05 (2H, d, CH(Ar)) ; 6,8 (2H, d, CH(Ar)) ; 5,05 (1H, s large, OH) ; 4,4 (1H, m, NHCHCO) ; 3,7 (3H, s, OCH₃) ; 3,6 (1H, s, CHOCH₃) ; 3,2 (3H, s, CHOCH₃) ; 2,9 (2H, m, CH₂Ar) ; 2,6 (3H, d, NHCH₃) ; 1,55 (3H, m, CH₂CH) ; 0,8 et 0,65 (6H, 2d, CH(CH₃)₂).

Exemple 32 : N-2(S)[1(S)(hydroxycarbamoyl)éthyl]2(S) hydroxy 5-phényl pentanoyl L-3-cyclohexylalanine 2 phényléthylamide

Synthétisé à partir de l'intermédiaire 8.

RMN (DMSO) : δ 10,8 (1H, s, HONHCO) ; 9,1 (1H, s, HONHCO) ; 8,05 (1H, t, CONHCH₂) ; 7,5 (1H, d, CONH) ; de 7,3 à 7 (10H, m, H(Ar)) ; 5,45 (1H, s, OH) ; 4,35 (1H, m, NHCHCO) ; 3,18 (2H, q, NHCH₂CH₂) ; 2,6 (2H, t, CH₂CH₂Ar) ; 2,5 (3H, m, CHCH₃ et CH₂Ar) ; de 1,8 à 0,7 (17 H, m : H cyclohex, CH₂-cyclohex ; C(OH)CH₂CH₂) ; 1 (3H, d, CHCH₃).

Exemple 33 : N-2(S)[1(S)(hydroxycarbamoyl)éthyl] 2(S) hydroxy 5-phénylpentanoyl L-3,4-dichlorophénylalanine N-méthylamide

Synthétisé à partir de l'intermédiaire 8.

RMN (DMSO) : δ 10,7 (1H, s, CONHOH) ; 9 (1H, s, CONHOH) ; 7,9 (1H, q, CONHCH₃) ; 7,7 (1H, d, CONH) ; 7,5 (2H, 1d et 1s, H(Ar)) ; de 7,2 à 7 (6H, m, H(Ar)) ; 5,4 (1H, s, OH) ; 4,5 (1H, m, COCH₂NH) ; 2,9 (2H, m, CH₂Ar) ; 2,7 (1H, q, CHCH₃) ; de 2,5 à 2,3 (5H, m, CH₂CH₂Ar et NHCH₃) ; de 1,6 à 1,2 (4H, m, CH₂CH₂CH₂Ar) ; 0,5 (3H, d, CHCH₃).

Exemple 34 : N-2-(S)[(S)-hydroxy-(S)hydroxycarbamoylméthyl]-2(S)-hydroxy-4-méthylpentanoyl-o-méthyl-3-méthyl-(S) valine N-méthylamide

Synthétisé de la même manière que l'exemple 3.

RMN (DMSO) : δ 9 (s, 1H, HONH) ; 8,05 (q, 1H, CONHCH₃) ; 7,5 (d, 1H, CONH) ; 5,65 (d, 1H, OH) ; 5,35 (s, 1H, OH) ; 4,1 (d, 1H, NHCHCO) ; 3,9 (d, 1H, CHOH) ;

2,55 (d, 3H, NHCH₃) ; 1,6, (m, 2H, CH₂CH) ; 1,25 (m, 1H, CH₂CH) ; 0,9 et 0,7 (2d, 6H, CH(CH₃)₂).

Exemple 35a : N-2 (S)[1(S)-hydroxycarbamoyl-1 (S) éthyl]-2 (S)-hydroxy-4-méthyl pentanoyl L-(3,4)-dichlorophénylalanine N-(2-(4-morpholino)1-éthyl) amide

Synthétisé de la même manière que l'exemple 2.

RMN (DMSO) : δ 10,7 (s, 1H, HONH) ; 9,05 (s, 1H, HONH) ; 8 (m, 1H, CONHCH₂) ; 7,7 (d, 1H, CONH) ; 7,5 (m, 2H, H(Ar)) ; 7,2 (dd, 1H, H(Ar)) ; 5,4 (s, 1H, OH) ; 4,6 (m, 1H, NHCHCO) ; 3,5 (m, 4H, (CH₂)₂-O) ; 3,2 (m, 2H, CONHCH₂) ; 2,9 (d, 2H, CH₂Ar) ; 2,4-2,2 (m, 7H, N(CH₂)₂ et CONHCH₂CH₂ et CHCH₃) ; 1,55 (m, 2H, CH₂CH) ; 1,2 (m, 1H, CH₂CH) ; 0,8 (d, 3H, CHCH₃) ; 0,7 et 0,5 (2d, 6H, CH(CH₃)₂).

Exemple 35b : Chlorhydrate de l'exemple 35a

RMN (DMSO) : δ 10,8 (m, 1H, (CH₂)₃N⁺H, Cl⁻) ; 10,7 (s, 1H, HONH) ; 9 (s large, 1H, HONH) ; 8,5 (m, 1H, CONHCH₂) ; 7,8 (d, 1H, CONH) ; 7,5 (m, 2H, H(Ar)) ; 7,2 (dd, 1H, H(Ar)) ; 5,4 (s large, 1H, OH) ; 4,55 (m, 1H, NHCHCO) ; 4-3,4 (m, 6H, (CH₂)₂-O et CONHCH₂) ; 3,1-2,9 (m, 8H, (CH₂)₃N⁺H, Cl⁻ et CH₂Ar) ; 2,2 (q, 1H, CHCH₃) ; 1,5 (m, 2H, CH₂CH) ; 1,2 (m, 1H, CH₂CH) ; 0,8 (3H, d, CHCH₃) ; 0,65 et 0,45 (2d, 6H, CH(CH₃)₂).

Exemple 36 : N-2(R)-[(1-thioéthyl)] 2(R) hydroxy 4-méthyl pentanoyl -o-méthyl-L-tyrosine méthylamide

a) 2(R)-[1(4(méthoxy)benzylmercaptopo)éthyl]2(R)hydroxy 4-méthylpentanoyl-o-méthyl-L-tyrosine méthylamide.

Synthétisé de la même manière que le composé a) de l'exemple 2 à partir de l'intermédiaire 22 et de o-méthyl-L-tyrosine méthylamide.

RMN (CDCl₃) : δ 7,3-7,15 (m, 5H, HAr et CONH) ; 6,8 (m, 4H, HAr) ; 6 (m, 1H, CONH) ; 4,7-4,5 (m, 1H, NHCHCO) ; 3,8 (2s et dd, 8H, 2OCH₃ et CH₂S) ; 3,05 (m, 2H, CH₂Ar) ; 2,9 (q, 1H, CHS) 2,7-2,6 (2d, 3H, CONHCH₃) ; 1,75 (d, 2H, CH₂CH) ; 1,65 (m, 1H, CH₂CH) ; 1-0,75 (m, 9H, CHCH₃ et CH(CH₃)₂).

b) N-2(R)-[(1-thioéthyl)] 2(R) hydroxy 4-méthyl pentanoyl -o-méthyl-L-tyrosine méthylamide

A 0,2 g (0,39 mmole) de composé a) dans 6,3 ml d'ammoniac à -60°C, ajouter 56 mg (2,4 mmoles) de sodium . Agiter 10 minutes puis additionner du chlorure d'ammonium. Laisser l'ammoniac s'évaporer en remontant à température ambiante. Le résidu est repris dans H₂O et extrait par CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée.

Les diastéréoisomères sont séparés par flash chromatographie (éluant : CH₂Cl₂ : AcOEt ; 80:20).

Récupérer 28 mg du diastéréoisomère le moins polaire (28 %).

RMN (CDCl₃) : δ 7,3 (d, 1H, CONH) ; 7,2(d, 2H, HAr) ; 6,8 (d, 2H, HAr) ; 5,95 (m, 1H, CONHCH₃) ; 4,5 (m, 1H, NHCH₂CO) ; 3,8 (s, 3H, OCH₃) ; 3,2 (m, 1H, CHS) ; 3,05 (m, 2H, CH₂Ar) ; 2,7 (d, 3H, NHCH₃) ; 2,65 (s, 1H, OH) ; 1,8-1,6 (m, 3H, CH₂CH) ; 1,35 (d, 1H, SH) ; 1-0,8 (ddd, 9H, CH₃CH et CH(CH₃)₂).

IR (CHCl₃) : νOH : 3619 cm⁻¹ ; νCO : 1675 cm⁻¹.

Exemple 37 : N-2 (R)-[1-thioéthyl] 2(R) hydroxy 4-méthyl pentanoyl -L-(3,4)-dichlorophénylalanine

a) 2(R)-[1(4(méthoxy)benzylmercaptop)éthyl]2(R)-hydroxy 4-méthylpentanoyl-L-(3,4)-dichlorophénylalanine

Synthétisé comme l'exemple 34 a).

RMN (CDCl₃) : δ 7,3-6,9 (m, 8H, HAr et CONH) ; 6,3 (m, 0,7H, CONHCH₃) ; 6,1 (m, 0,3H, CONHCH₃) ; 4,6 (m, 1H, NHCH₂CO) ; 3,9 (2s, 3H, OCH₃) ; 3,8 (m, 2H, CH₂S) ; 3,2-2,8 (m, 2H, CH₂Ar) ; 2,75 (2d, 3H, NHCH₃) ; 1,7-1,5 (m, 3H, CH₂CH) ; 1,3 (m, 3H, CH₃CH) ; 1-0,7 (m, 6H, CH(CH₃)₂).

b) N-2 (R)-[1-thioéthyl] 2(R) hydroxy 4-méthyl pentanoyl -L-(3,4)-dichlorophénylalanine

Synthétisés de la même manière que le composé 35 b).

RMN (CDCl₃) : δ 7,4 (d, 1H, CONH) ; 7,3 (m, 3H, HAr) ; 6,1 (m, 1H, NHCH₃) ; 4,6 (m, 1H, NHCH₂CO) ; 3,2-3 (m, 3H, CHS et CH₂Ar) ; 2,7 (d, 3H, NHCH₃) ; 1,8-1,6 (m, 3H, CH₂CH) ; 1,3 (d, 1H, SH) ; 1-0,8 (m, 9H, CH₃CH, CH(CH₃)₂).

Exemple 38 : N-2(S)-[1(N-hydroxy-N-formyl) éthyl] 2(S)-hydroxy 4-méthylpentanoyl-o-méthyl L-tyrosine méthylamide

a) N-2(S)-[1(o-benzylhydroxylamino)éthyl] 2(S)-hydroxy 4-méthylpentanoyl-o-méthyl-L-tyrosine méthylamide

Synthétisé de la même manière que le composé a) de l'exemple 2 sauf pour la purification réalisée par flash chromatographie (éluant : heptane : AcOEt ; 20:80 puis 30:70).

RMN (DMSO) : δ 7,9 (m, 1H, CONH) ; 7,6 (d, 1H, CONH) ; 7,25 (m, 5H, HAr) ; 7,05 (dd, 2H, HAr) ; 6,75 (dd, 2H, HAr) ; 6,1 (d, 0,5H, NH) ; 5,95 (d, 0,5H, NH) ; 4,9 (s, 0,5H, OH) ; 4,85 (s, 0,5H, OH) ; 4,55 (s, 1H, OCH₂Ar) ; 4,5 (s, 1H, OCH₂Ar) ; 4,45 (m, 1H, NHCHCO) ; 3,7 (s, 3H, OCH₃) ; 3,1 (m, 0,5H, CHNH) ; 3 (m, 0,5H, CHNH) ; 2,7 (m, 2H, CHCH₂Ar) ; 2,55 (dd, 2H, NHCH₃) ; 1,7-1,3 (m, 3H, CH₂CH) ; 0,95-0,6 (m, 9H, CHCH₃ et CH(CH₃)₂).

IR (CHCl₃) : νOH : 3454 cm⁻¹ ; νNH : 3401 cm⁻¹ ; νCO : 1675 cm⁻¹.

b) N-2(S)-[1-(N-formyl (o-benzylhydroxylamino))éthyl] 2 (S)-hydroxy 4-méthylpentanoyl-o-méthyl-L-tyrosine méthylamide

A une solution d'acide formique (85 µl ; 2,24 mmoles) et d'anhydride acétique (0,22 ml ; 2,24 mmoles) chauffée à 40°C pendant 45 minutes, additionner 0,264 g (0,56 mmoles) de composé a) dissous dans 11 ml de CH₂Cl₂.

Agiter à température ambiante pendant 1h30. Laver par une solution de NaHCO₃ à 80 % puis par H₂O. Sécher sur sulfate de sodium et évaporer sous vide.

Récupérer 0,267 g (95 %).

Le produit est un mélange de diastéréoisomères ≈ 50-50. Chaque diastéréoisomère existe sous la forme de deux conformères en RMN.

RMN (DMSO) : δ 8-7,6 (m, 3H, CHO et CONH et COCHCH₃) ; 7,4 (m, 5H, HAr) ; 7 (m, 2H, HAr) ; 6,8-6,6 (m, 2H, HAr) ; 5,6-5,2 (m, 1H, OH) ; 5-4,5 (m, 3H, OCH₂Ar et NHCHCO) ; 3,7-3,6 (2s, 3H, OCH₃) ; 2,8 (m, 2H, CH₂Ar) ; 2,6 (m, 3H, NHCH₃) ; 1,6 et 1,4 (m, 3H, CH₂CH) ; 1,2 et 1 (d, 3H, CHCH₃) ; 0,8 et 0,65 (m, 6H, CH(CH₃)₂).

IR (CHCl₃) : νOH : 3454 cm⁻¹ ; νNH : 3393 cm⁻¹ ; νCO : 1661 cm⁻¹.

c) N-2(S)-[1(N-hydroxy-N-formyl) éthyl] 2(S)-hydroxy 4-méthylpentanoyl-o-méthyl L-tyrosine méthylamide

A une suspension de Pd/C 10 % (0,266 g) dans 5 ml de MeOH, additionner 0,266 g de composé b) (0,53 mmoles) en solution dans 25 ml de MeOH.

Agiter sous hydrogène pendant 1 heure. Filtrer sur célite et évaporer sous vide.

Purifier par flash chromatographie (éluant CH₂Cl₂ : MeOH ; 97:3).

Récupérer 0,118 g (54 %).

Le produit est un mélange de diastéréoisomères ≈ 50-50. Chaque diastéréoisomère existe sous la forme de deux conformères en RMN.

RMN (DMSO + D₂O) : δ 8,2 et 8,1 et 7,8 et 7,7 (4s, 1H, CHO) ; 7 (m, 2H, HAr) ; 6,7 (m, 2H, HAr) ; 4,5 (m, 1H, NHCH₂CO) ; 4,2 et 3,7 (m, 1H, CH₂CH₃) ; 3,8 (s, 3H, OCH₃) ; 2,8 (m, 2H, CH₂Ar) ; 2,6 (2d, 3H, NHCH₃) ; 1,6-1,25 (m, 3H, CH₂CH) ; 1,2-0,6 (m, 9H, CHCH₃ et CH(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) : νOH : 3450 cm⁻¹ ; νNH : 3397 cm⁻¹ ; νCO : 1664 cm⁻¹.

Biochimie

Activité sur collagénase

L'activité anticollagénasique des composés selon la présente invention a été déterminée sur la collagénase de la lignée monocytaire humaine U937 selon le mode opératoire décrit par Cawston et Barrett (Anal. Biochem. 99, 340-345, 1979).

La collagénase a été incubée à 27°C durant 16 heures avec du collagène radiomarqué et son activité a été déterminée par la libération des peptides solubles produits par la dégradation enzymatique du collagène. La concentration inhibitrice CI50 pour chaque composé a été déterminée par mesure de l'activité de l'enzyme en présence de l'inhibiteur à une concentration comprise entre 10⁻⁷ et 10⁻¹² M (l'inhibiteur est dissout à une concentration de 10⁻² M dans le DMSO puis dilué successivement au dixième dans le tampon : Tris, HCl 150 mM, pH 7,5 ; NaCl 0,15 M ; CaCl₂ 10 mM).

Activité sur stromélysine

L'activité antistromélysine des composés selon la présente invention a été déterminée sur la stromélysine d'origine humaine, selon le mode opératoire décrit par Cawston T.E., Galloway, W.A., Mercier, E., Murphy, G., Reynolds J.J. (Biochem. J., 195, 159-165, 1981).

La stromélysine a été incubée à 37°C durant 16 heures avec de la transferrine radiomarquée et son activité a été déterminée par la libération des peptides solubles produits par la dégradation enzymatique de la transferrine. La concentration inhibitrice CI50 pour chaque composé a été déterminée par mesure de l'activité de l'enzyme en présence de l'inhibiteur à une concentration comprise entre 10⁻⁷ et 10⁻¹² M (l'inhibiteur est dissout de la même manière que pour la collagénase).

Activité sur gélatinases

L'activité antigélatinase des composés selon la présente invention a été déterminée sur la gélatinase de 72 kDa d'origine humaine, selon le mode opératoire décrit par Knight, C.G., Willenbrock, F., Murphy, G (FEBS Letters, 296 (3), 263-266, 1992).

La gélatinase a été incubée à 37°C durant 10 minutes et son activité a été déterminée par l'augmentation de fluorescence du produit de dégradation Mca-Pro-Leu du substrat synthétique Mca-Pro-Ieu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂.

La concentration inhibitrice CI50 pour chaque composé a été déterminée par mesure de l'activité de l'enzyme en présence de l'inhibiteur à une concentration comprise entre 10⁻⁷ et 10⁻¹² M (l'inhibiteur est dissout à une concentration de 10⁻² M dans le DMSO puis dilué puis dilué successivement au dixième dans le DMSO jusqu'à 10⁻⁴ M puis dans le tampon : Tris, HCl 50 mM + 0,05 % Brij 35 ; CaCl₂ 10 mM ; NaCl 0,15 M).

L'activité antigélatinase des composés selon la présente invention a aussi été déterminée sur la gélatinase de 92 kDa ou 72 kDa d'origine humaine, selon le mode opératoire décrit par Harris, E.D., Krane, S.M; (Biochem. Biophys. Acta, 258, 566-576, 1972).

La gélatinase a été incubée à 37°C durant 16 heures avec de la gélatine radiomarquée et son activité a été déterminée par la libération des peptides solubles produits par la dégradation enzymatique de la gélatine. La concentration inhibitrice CI50 pour chaque composé a été déterminée par mesure de l'activité de l'enzyme en présence de l'inhibiteur à une concentration comprise entre 10⁻⁷ et 10⁻¹² M (l'inhibiteur est dissout de la même manière que pour la collagénase).

Inhibition de la production de TNF in vitro

La capacité des composés de la présente invention à inhiber la libération de TNF a été déterminée à partir de macrophages péritonéaux de souris stimulés par du LPS (Lang, F., Robert, J.M., Boucrot, P., Welin, K; Petit, J.Y., J. Pharmacol. Exp. Ther., 275, 171-176, 1995).

Après une phase d'adhérence de 2 heures, les cellules ont été traitées durant 1 heure par le composé à tester à des concentrations comprises entre 10⁻⁶ à 10⁻⁹ M (l'inhibiteur est dissout dans le DMSO à 10⁻² M puis à 5.10⁻³ M dans du RPMI 1640 avec 5 % SVF puis dilué successivement au dixième dans le même milieu), puis stimulées par l'ajout de LPS (100 ng/ml en concentration finale).

Trois heures plus tard, l'activité biologique du TNF dans les surnageants a été déterminée par un essai de cytotoxicité utilisant la lignée murine L929 selon la procédure opératoire décrite par Bandara, G., Lin, C.W., Georgescu, H.I., Evans, C.H. (Bioch. Biophys. Acta, 1134, 309-318, 1982).

La concentration en pg/ml du TNF des échantillons a été déterminée à partir d'une courbe standard de TNF α murin permettant ainsi de définir la concentration inhibitrice CI50 des composés étudiés.

Les résultats sur collagénase, gélatinase, stromélysine et TNF sont regroupés dans le tableau I.

Inhibition de la dégradation du cartilage in vivo

Les activités des composés de l'exemple 1 et de l'exemple 10 comparativement au composé BB16 ont été déterminées dans un modèle de dégradation du cartilage selon le mode opératoire décrit par Bottomley, K.M.K., Griffith, S.R.J., Rising, T.G., Steward, A. (Brit. J. Pharmacol. 21, 287-289, 1988). Du cartilage de tête fumorale de rat enrobé de coton stérile est implanté en sous-cutané sur le dos de souris. Après 21 jours, les souris sont euthanasiées, les cartilages récupérés et pesés. Les animaux sont traités chaque jour, 2 fois par jour par une dose de 10 mg/kg i.p..

Le composé de l'exemple 10 inhibe la perte de poids du cartilage de 65 % tandis que le composé de l'exemple 1 inhibe cette dernière de la même façon que le comparateur 1 : BB16 à savoir 42 % ($p < 0,05$).

Inhibition du choc septique

Le choc septique est induit chez des souris femelles Balb/c selon la procédure décrite par Mohler, K.M. et al. (Nature, 370, 218-220, 1994). Brièvement, le choc est induit par l'injection i.p. de 20 mg de D-galactosamine et i.v. de 20 ng de LPS. La survie des animaux est appréciée durant les 48 heures suivantes.

Les produits à tester sont injectés i.p. 30 minutes avant l'induction du choc. Les composés, selon l'invention, protègent du choc de 10 à 50 mg/kg. A titre d'exemple, le composé de l'exemple 10 protège à 50 mg/kg.

Inhibition de la production de TNF α in vivo

L'injection de LPS à des souris (100 μ g/souris i.p.) induit la production de TNF α dont la concentration plasmatique est maximale à 60-90 minutes (Sekut, L., Menius, J.A., Brackeen M.F., Connolly K.M., J. Lab. Clin. Med., 124, 6, 613-820, 1994).

Le TNF α est dosé par sa cytotoxicité sur des cellules L929 (Flick, D.A., Gilford, G.E., J. Immunol. Methods, 68, 167-175, 1984).

Les produits à tester sont administrés i.p. ou p.o. avant l'injection de LPS.

Les composés, selon l'invention, inhibent la production de TNF α entre 1 et 50 mg/kg.

Inhibition de la libération de TGFr

Les composés de la présente invention ont été testés selon les méthodes des exemples 2 ou 3 décrites dans le brevet WO 96/25156 et inhibent la libération du TGFr.

Détermination de la biodisponibilité

Les composés de la présente invention ont été administrés i.p. ou p.o. entre 1 et 50 mg/kg à des souris ; les taux sanguins ont ensuite été déterminés par un bioassai ex-vivo selon Wang X. et al. (Cancer Res., 54, 4726-4728, 1994). Les résultats sont présentés dans le tableau 2. L'introduction d'un groupement OH augmente systématiquement la biodisponibilité des produits.

Tableau I

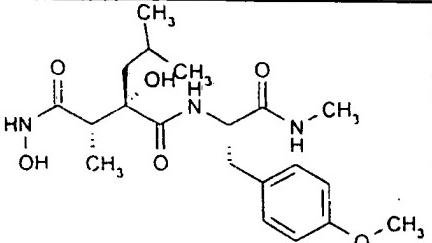
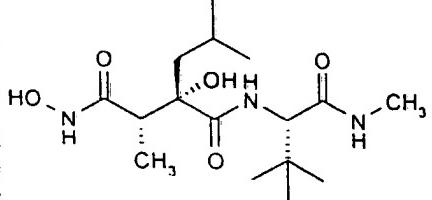
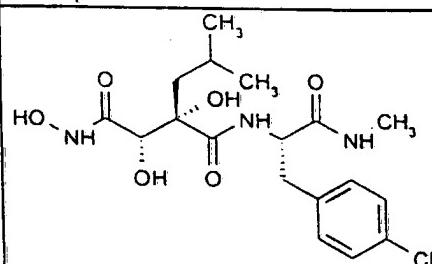
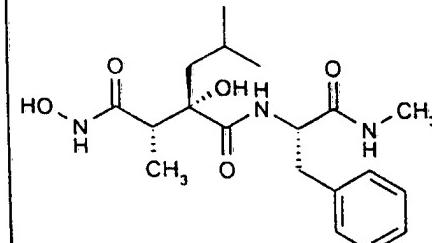
Structure, JL	CI50 (nM)				CI50 (μ M)	
	collagénase	gélatinase		stromélysine		
		92 kDa*	72 kDa**			
	5	1	1	15	1	
Exemple 1						
	18	16	3.4	60	NT	
Exemple 2						
	50	54	6,7	> 1000	3,2	
Exemple 3						
	36	10	1,6	29	NT	
Exemple 4						

Tableau I (suite)

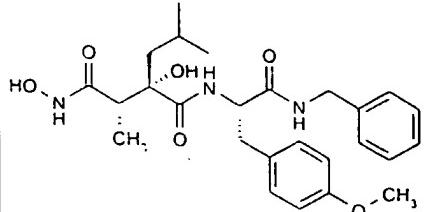
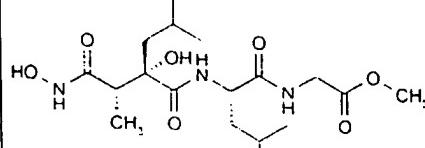
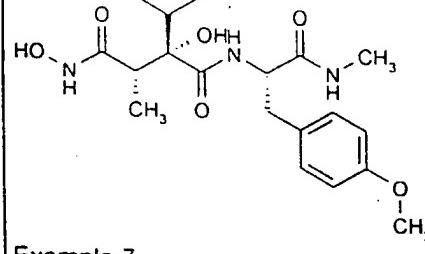
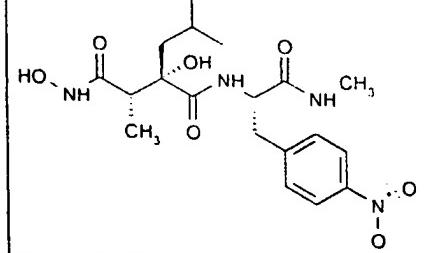
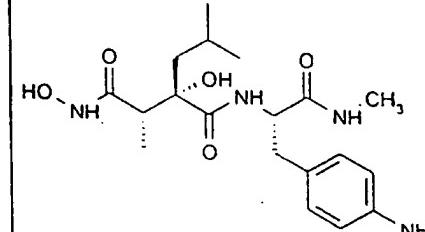
Structure,JL	CI50 (nM)				CI50 (μM)	
	collagénase	gélatinase		stromélysin		
		92 kDa*	72 kDa**			
	12	0.5	2.4	11	NT	
Exemple 5						
	24	21	8.5	45	NT	
Exemple 6						
	30	17	18	NT	2	
Exemple 7						
	7	1.4	1.9	28	≤ 0.38	
Exemple 8						
	11	2	1.6	50	2.2	
Exemple 9						

Tableau I (suite)

Structure, JL	IC50 (nM)				IC50 (μ M)	
	collagénase	gélatinase		stromélysin		
		92 kDa*	72 kDa**			
	4	2	1	48	0.4	
Exemple 10						
	10	2	2	37	0.61	
Exemple 11						
	23	9	10	15	0,51	
Exemple 12a						
	22	8	NT	NT	1,6	
Exemple 12b						
	10	0,005	1,6	20	0,15	
Exemple 13						

Tableau I (suite)

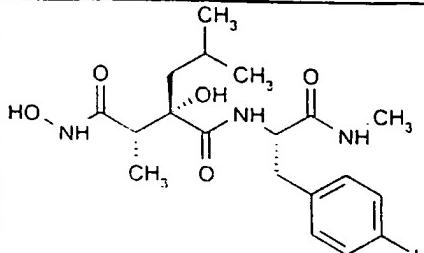
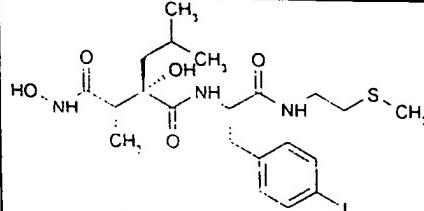
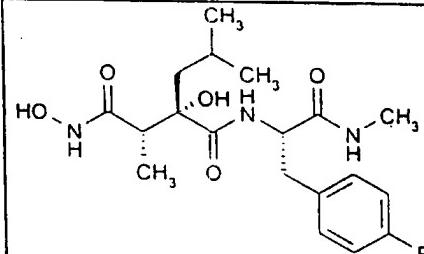
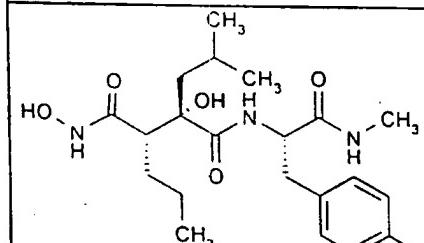
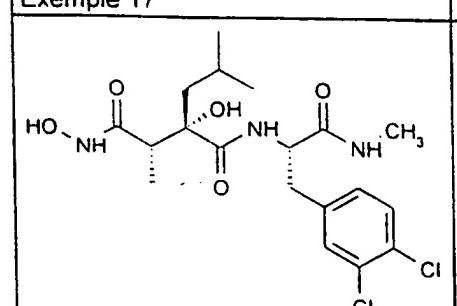
Structure,JL	CI50 (nM)			CI50 (μ M)	
	collagénase	gélatinase		stromélysine	TNF
		92 kDa*	72 kDa**		
	2	0,2	0,3	12	0,4
Exemple 14					
	32	0,001	1,3	38	4,5
Exemple 15					
	14	2	1,2	NT	0,6
Exemple 16					
	NT	1,6	1,6	NT	0,27
Exemple 17					
	2	0,002	0,4	6	$\leq 0,14$
Exemple 18					

Tableau I (suite)

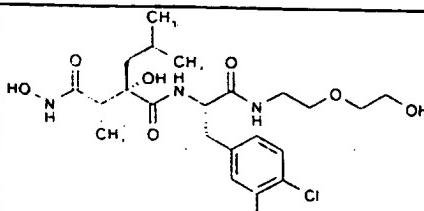
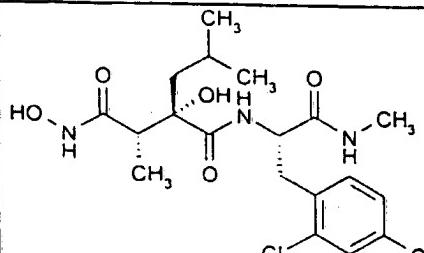
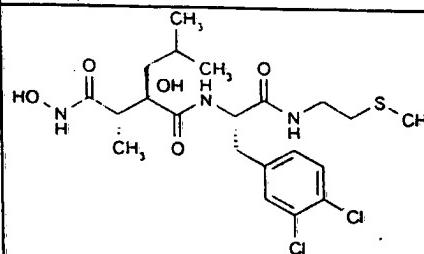
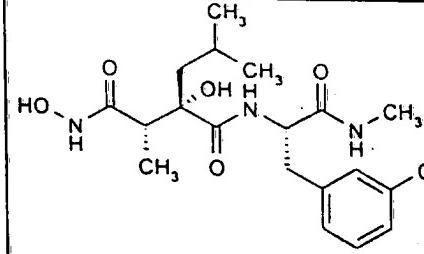
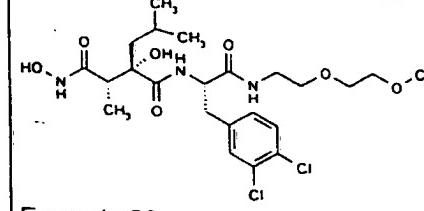
Structure,JL	CI50 (nM) ou % d'inhibition à 10 ⁻¹² M				CI50 (µM)	
	collagénase	gélatinase		stromélysin		
		92 kDa*	72 kDa**			
	7	0,001	0,7	NT	0,5	
Exemple 19						
	3,7	0,2	1,6	NT	1	
Exemple 20						
	5	83 %	NT	NT	0,4	
Exemple 21						
	2,4	NT	NT	NT	0,13	
Exemple 22						
	NT	60 %	0,14	NT	0,37	
Exemple 23						

Tableau I (suite)

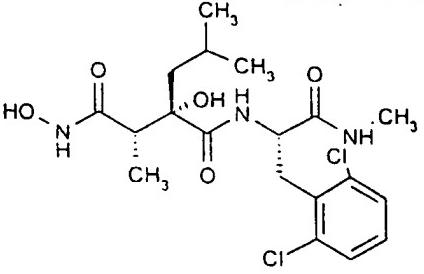
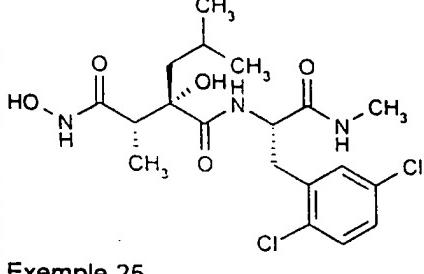
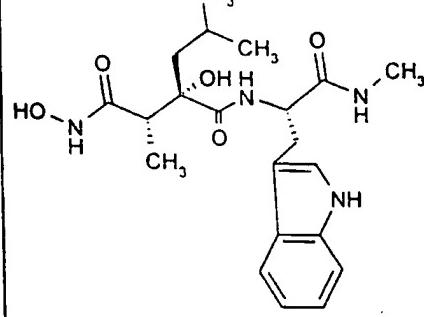
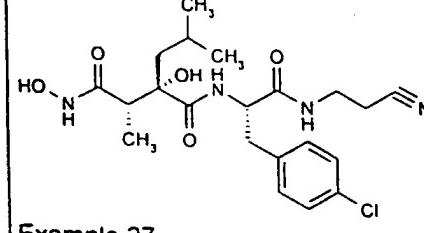
Structure,JL	CI50 (nM)				CI50 (μ M) TNF	
	collagénase	gélatinase		stromélysiné		
		92 kDa*	72 kDa**			
	NT	NT	NT	NT	NT	
Exemple 24						
	NT	NT	NT	NT	NT	
Exemple 25						
	NT	0,6	NT	NT	4,4	
Exemple 26						
	NT	1,7	NT	NT	NT	
Exemple 27						

Tableau I (suite)

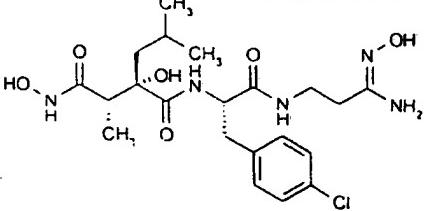
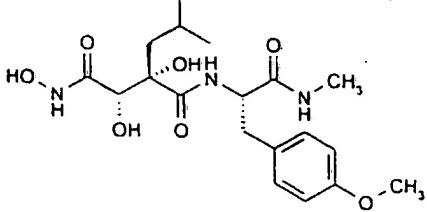
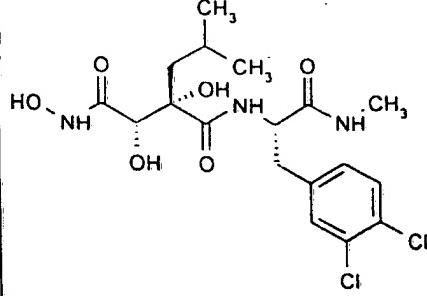
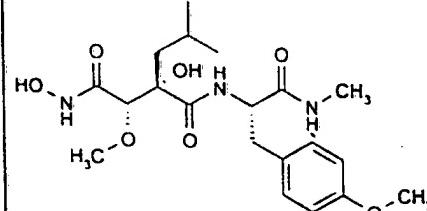
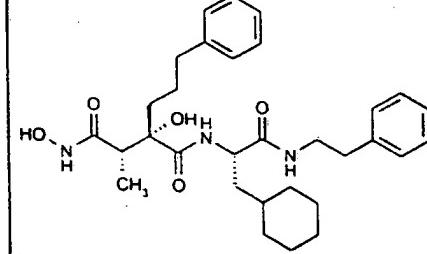
Structure, JL	CI50 (nM)			TNF	CI50 (μM)		
	collagénase	gélatinase					
		92 kDa*	72 kDa**				
	26	1,6	NT	NT	NT		
Exemple 28							
	26	80	13	30 000	NT		
Exemple 29							
	11	7	NT	> 1 000	3,6		
Exemple 30							
	120	140	18	90	NT		
Exemple 31							
	NT	1,9	0,8	NT	> 1		
Exemple 32							

Tableau I (suite)

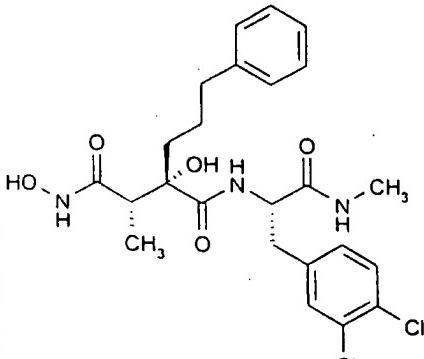
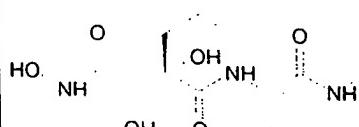
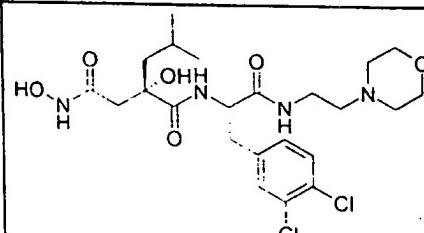
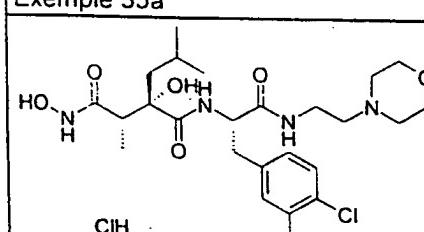
Structure,JL	CI50 (nM) ou % d'inhibition à 10 ⁻¹² M				CI50 (μM)	
	collagénase	gélatinase		stromélysine		
		92 kDa*	72 kDa**			
	225	86 %	0,01	NT	0,58	
Exemple 33						
		34	NT	NT	NT	
Exemple 34						
	6	0,38	NT	NT	0,86	
Exemple 35a						
	4	1,1	NT	NT	0,3	
Exemple 35b						

Tableau I (suite)

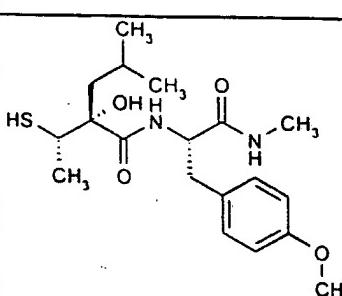
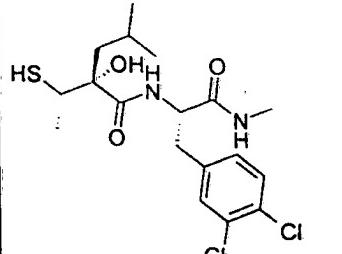
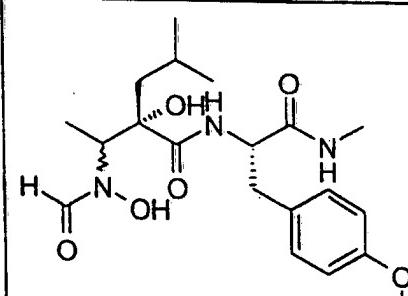
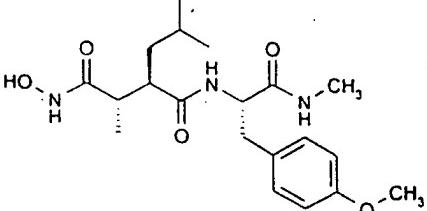
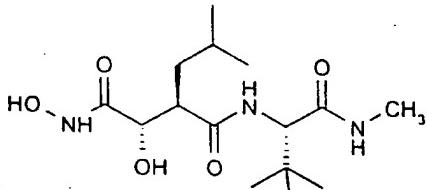
Structure, JL	CI50 (nM) ou % d'inhibition à 10 ⁻¹² M				CI50 (μ M)	
	collagénase	gélatinase		stromélysin		
		92 kDa*	72 kDa**			
	500	23	NT	NT	3	
Exemple 36						
	> 1000	70	NT	NT	2	
Exemple 37						
	130	17	NT	NT	3,2	
Exemple 38						

Tableau I (suite)

Structure,JL	CI50 (nM)				CI50 (μ M)	
	collagénase	gélatinase		stromélysin		
		92 kDa*	72 kDa**			
 Comparator 1 : BB 16	5	7	0.6	10	0.14	
 Comparator 2 : Marimastat	4	11	0.5	47	0.14	

* Test réalisé avec de la gélatine radiomarquée

** : réalisé sur substrat synthétique

NT : non testé

TABLEAU 2

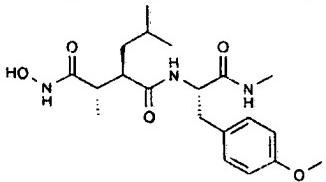
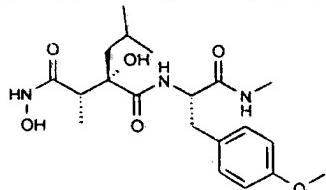
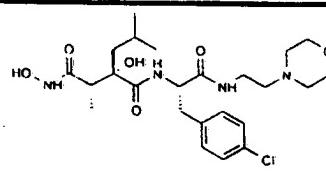
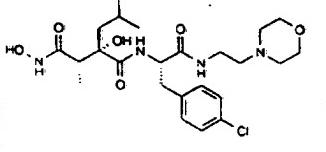
PRODUIT (50 mg/kg)	Voie i.p. (µg/ml)					Voie p.o. (µg/ml)						
	10'	20'	40'	1 h	24 h	5'	10'	20'	30'	40'	1 h	24 h
 Comparator 1 (BB 16)	0,2	< 0,1	< 0,1				< 0,1	< 0,1		< 0,1		
 Exemple 1	23	8,7		0,77	< 0,5		4,2	2,1			0,58	< 0,5
 Exemple 12a	30	27	18				2,3	1,2				0,9
 Exemple 12b	87	13		1,7	0,3		5,1	3,1			0,4	< 0,3

TABLEAU 2 (suite)

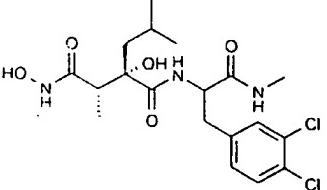
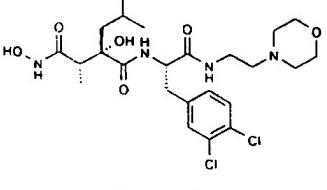
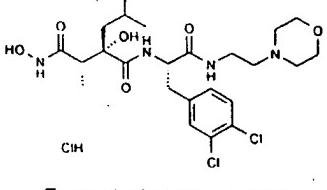
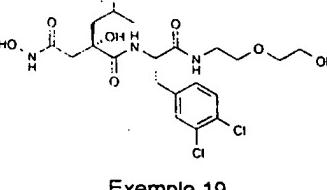
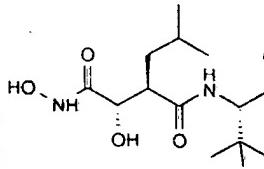
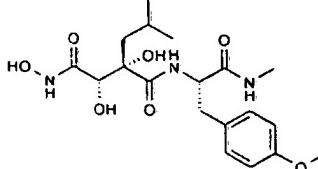
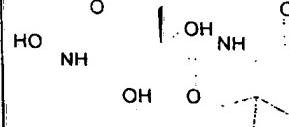
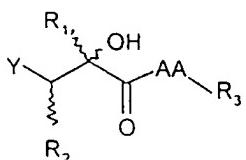
PRODUIT (50 mg/kg)	Voie i.p. (µg/ml)					Voie p.o. (µg/ml)						
	10'	20'	40'	1 h	24 h	5'	10'	20'	30'	40'	1 h	24 h
 Exemple 18							0,6	0,3		0,6		
 Exemple 35a	0,7	0,5	0,1				0,1	0,1				
 Exemple 35b (82 mg/kg)	6	5	1,8				1,25	0,8			0,45	LD
 Exemple 19	4,5	7,8	4,4				0,1	0,1				LD

TABLEAU 2 (suite)

PRODUIT (50 mg/kg)	Voie i.p. (µg/ml)					Voie p.o. (µg/ml)						
	10'	20'	40'	1 h	24 h	5'	10'	20'	30'	40'	1 h	24 h
	20	9	4,7				2,2	4,3	0,3		0,5	0,17
Comparateur 2 (MARIMASTAT)												
	20	9	4				10	9			9	9
Exemple 29												
	56	22		3,5		NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Exemple 34												

REVENDEDICATIONS

1. Composés de formule générale (X) suivante :

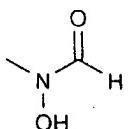


x

dans laquelle :

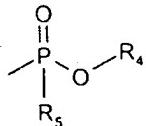
- Y représente :

- - CONHOH, ou
 - - SH, ou
 - un groupe de formule



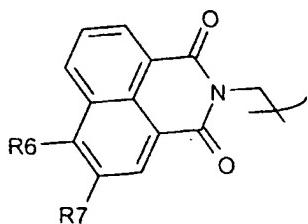
ou

- un groupe de formule



dans lequel :

- R₄ représente -H, ou un groupe alkyle en C₁ à C₆, ou un groupe phénylalkyle dans lequel le groupe alkyle est en C₁ à C₆.
 - R₅ représente un groupe de formule



dans lequel :

- • • R₆ représente -H, ou un groupe alkoxy en C₁ à C₆, ou un groupe benzyloxy,
- • • R₇ représente -H, ou un atome d'halogène tel que -Cl ou -Br,

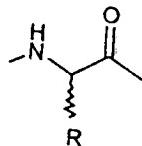
- R₁ représente :

- une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée en C₃ à C₁₆, ou cyclisée en C₃ à C₆, ladite chaîne comportant le cas échéant un hétéroatome tel que O, S ou N,
- un groupe phénoxyalkyle, ou phénylalkyle, substitués ou non, ou un groupe hétéroarylalkyle, le groupe alkyle étant en C₂ à C₅.

- R₂ représente :

- un atome d'hydrogène, ou,
- un groupe alkyle en C₁ à C₅, ou alkylidène en C₂ à C₅, ou
- un hydroxyle, un alkoxy en C₁ à C₆ ou un benzyloxy, à condition que Y représente -CONHOH lorsque R₂ représente un hydroxyle, ou
- un groupe hydroxyméthyle, ou alkoxymercure en C₁ à C₆, ou
- un groupe arylalkyle dans lequel la partie alkyle est en C₁ à C₆, un groupe aryloxyméthyle, un groupe arylthiométhyle, un groupe hétéroarylthiométhyle, dans lesquels aryle désigne un reste phényle éventuellement substitué, notamment par -OH, -OCH₃, un groupe alkyle en C₁ à C₃ linéaire ou ramifié, un halogène tel que -Cl ou -Br, un groupe aminé tel que -NH₂, -NHCOCH₃, -NHCOR₁₀, R₁₀ représentant un groupe alkyle en C₁ à C₃ linéaire ou ramifié, ou
- un groupe phtalimido alkyle dans lequel la partie alkyle est en C₁ à C₆, ou
- un groupe alkoxy carbonylméthyle (alkoxy désignant méthoxy, éthoxy), un benzyloxycarbonylméthyle, un acétylméthyle, à condition dans ces trois cas que Y représente -SH,

- AA représente un acide aminé, ou un enchaînement d'acides aminés, ces acides aminés étant naturels ou non, et avantagusement de configuration absolue S, notamment un acide aminé de formule

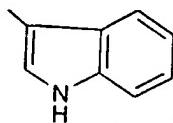


dans laquelle R représente :

- une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée en C₁ à C₄,
- un groupe -CH₂-Y dans lequel Y représente un cycle de 4 à 6 atomes de carbone dans le cycle, comportant le cas échéant un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, S ou N, ledit

cycle étant aromatique ou non, le cas échéant substitué notamment par un ou plusieurs groupes -OCH₃, -NO₂, -NH₂, ou par un ou plusieurs atomes d'halogène notamment choisis parmi -Cl, -Br, -F et -I,

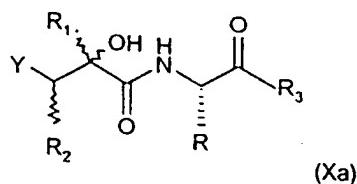
- un groupe de formule



- R₃ représente un groupe de formule -NH-(R₈)_n-R₉ dans laquelle :

- n représente 0 ou 1,
- R₈ représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée, de 1 à 8 atomes de carbone, comportant le cas échéant un ou plusieurs hétéroatommes tels que O ou S,
- R₉ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, nitrile, morpholino, phényle, méthoxy, hydroxyle, thiométhyle, ou un groupe de formule -CH(NH₂) = N-OH, ou un groupe -N(CH₃)₂.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par la formule générale (Xa) suivante :



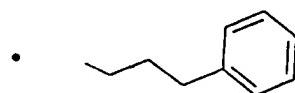
dans laquelle :

- Y représente :

- - CONHOH,

- R₁ représente :

- - CH(CH₃)₂,
- - CH₂ - CH(CH₃)₂,



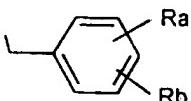
- R₂ représente :

- un groupe alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, notamment un groupe méthyle, ou propyle,
- un hydroxyle, ou
- un groupe alkoxy de 1 à 5 atomes de carbone, notamment un groupe méthoxy,

- R représente :

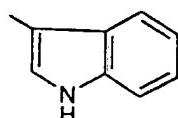
- - C(CH₃)₃,
- - CH₂ - CH(CH₃)₂,

- un groupe



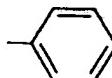
aromatique ou non, dans lequel R_a et R_b, indépendamment l'un de l'autre, représentent -H, -Cl, -Br, -I, -F, -OCH₃, -NO₂, -NH₂,

- un groupe de formule

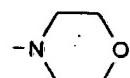


- R₃ représente un groupe -NH - (CH₂)_{n1} - R₉ dans lequel :

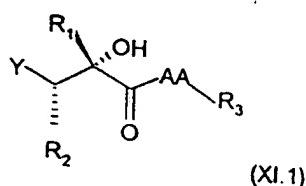
- n₁ représente 0, 1 ou 2,
- R₉ représente -CH₃, -C≡N, -COOCH₃, -SCH₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O-(CH₂)₂-OCH₃, -CH(NH₂)=N-OH,



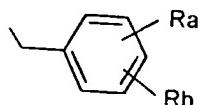
ou



3. Composés selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisés en ce qu'ils possèdent une stéréochimie telle que les substituants R₁ et R₂ sont positionnés en anti par rapport au reste succinique selon la formule (XI.1) suivante:

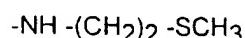


4. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R représente un groupe de formule

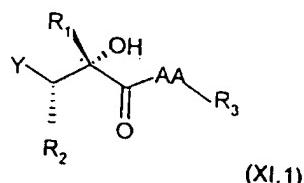


dans laquelle R_a et R_b représentent un atome d'halogène, notamment un atome de chlore.

5. Composés selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que R₃ représente un groupe de formule

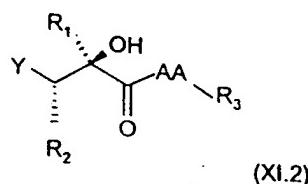


6. Mélange caractérisé en ce qu'il comprend des composés de formule (XI.1) suivante :



dans laquelle Y, R₁ et R₂, AA et R₃ sont tels que définis dans l'une des revendications 1 à 5,

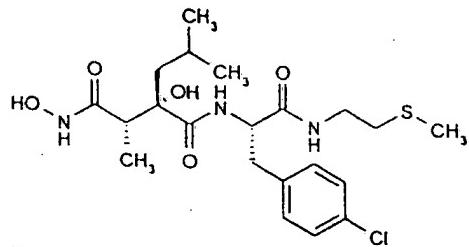
et des composés de formule (XI.2) suivante :



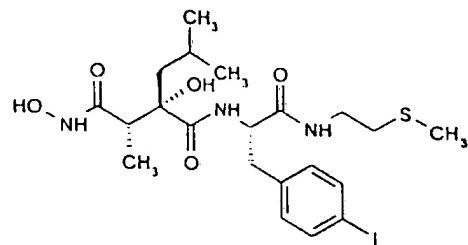
dans laquelle Y, R₁, R₂, AA et R₃ ont la signification indiquée ci-dessus,

la proportion des composés (XI.1) et (XI.2) dans le mélange étant avantageusement d'environ 50 % à environ 99 % pour le composé de formule (XI.1) et d'environ 50 % à environ 1 % pour le composé de formule (XI.2).

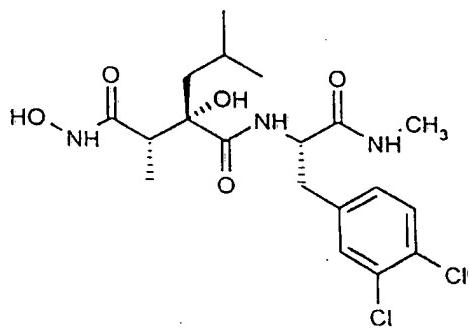
7. Composés selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisés par les formules suivantes :



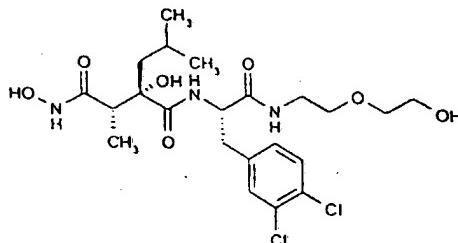
Exemple 13



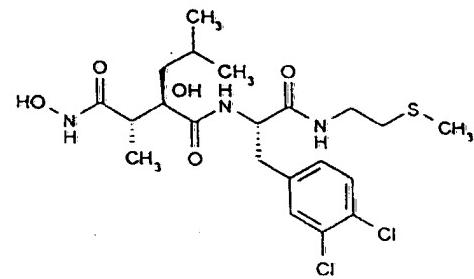
Exemple 15



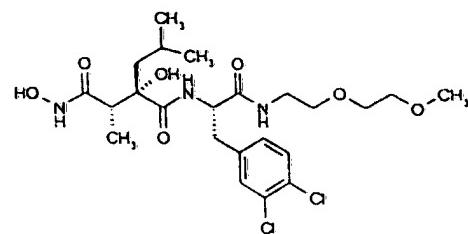
Exemple 18



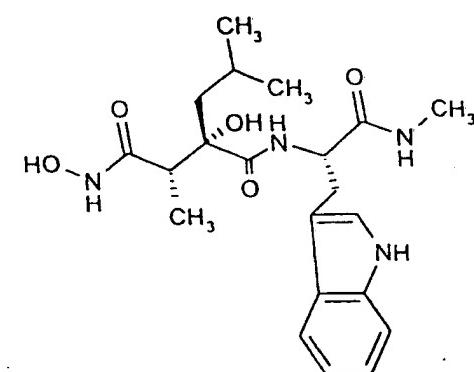
Exemple 19



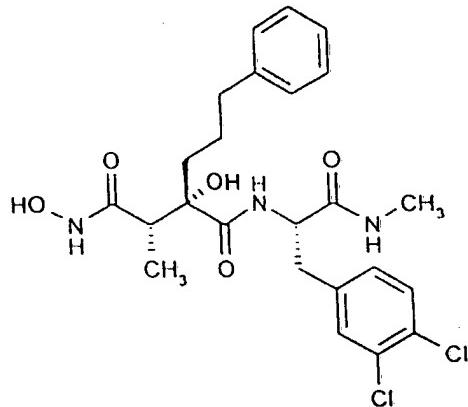
Exemple 21



Exemple 23



Exemple 26



Exemple 33

8. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend, à titre de principe actif, un (ou plusieurs) composé(s) et/ou un (ou plusieurs) mélange(s), selon l'une des revendications 1 à 5, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme administrable par voie orale, ou parentérale, ou rectale.

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 8 ou la revendication 9, caractérisée en ce que la posologie en principe actif est d'environ 0,1 à environ 500 mg/kg/jour, de préférence de 1 à 300 mg/kg/jour par voies orale et rectale, et d'environ 0,1 µg/kg/jour à 1 mg/kg/jour par voie parentérale.

11. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 8 à 10, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme administrable par voie orale, en dose unitaire de 1 mg à 250 mg de principe actif par prise, et de préférence de 10 mg à 250 mg de principe actif par prise, à raison de 1 à 4 prises par jour.

12. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 8 à 10, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme administrable par voie parentérale, en dose unitaire de 1µg à 50 mg de principe actif par injection, à raison de 1 à 2 injections par jour.

13. Utilisation d'un (ou plusieurs) composé(s) de l'une des revendications 1 à 5, et/ou d'un (ou plusieurs) mélange(s) selon la revendication 6, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies humaines ou animales dans lesquelles sont impliqués les métalloprotéases, et/ou le TNF α , et/ou le TGF α .

14. Utilisation selon la revendication 13, pour la préparation d'un médicament ayant la propriété d'inhiber l'action des métalloprotéases impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire, telles que les collagénases, gélatinases et stromélysines, ce médicament étant destiné au traitement de pathologies humaines ou animales liées à cette action des métalloprotéases, notamment au traitement :

- de l'arthrite rhumatoïde,
- de l'ostéoarthrite,
- de l'ostéoporose,
- de l'ulcération de la cornée,
- des périodontites,
- des gingivites,
- des invasions tumorales,
- de la prolifération métastatique,
- de l'athérosclérose,
- du SIDA,

- des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin,
- des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques.

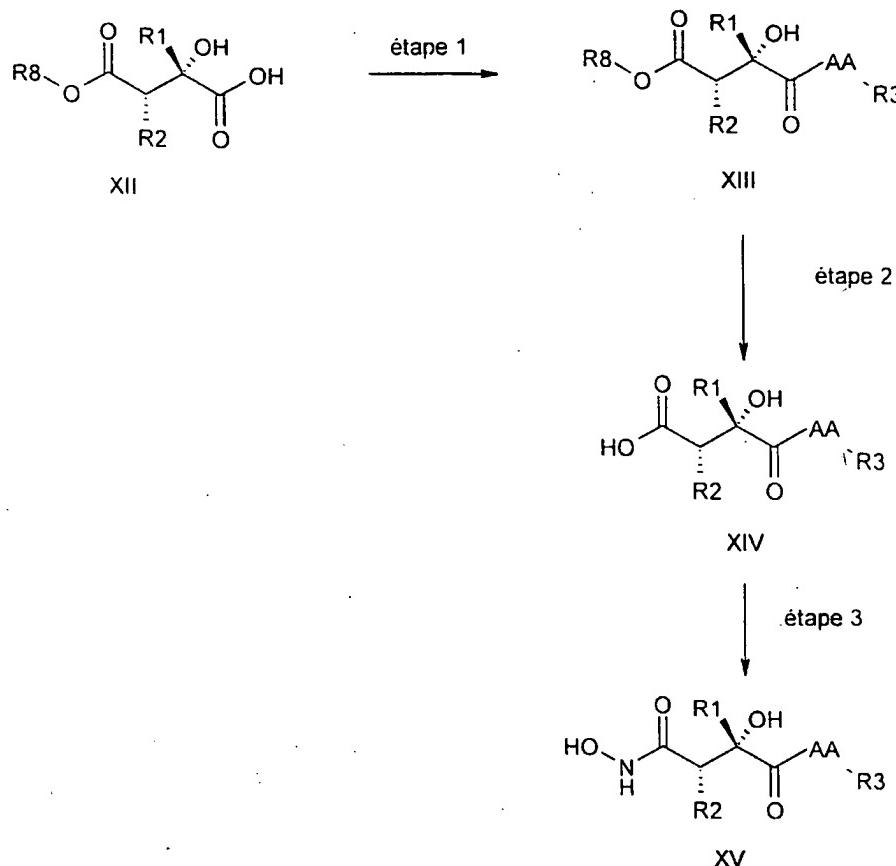
15. Utilisation selon la revendication 13, pour la préparation d'un médicament ayant la propriété d'inhiber la libération de TNF α à partir de son précurseur inactif, ce médicament étant destiné au traitement de pathologies humaines ou animales, dans lesquelles le TNF α est impliqué, notamment au traitement des pathologies inflammatoires, immunologiques, infectieuses ou malignes, telles que :

- l'arthrite rhumatoïde,
- la maladie de Crohn,
- la sclérose en plaques,
- le choc septique,
- le cancer,
- la cachexie associée à une immunodéficience.

16. Utilisation selon la revendication 13, pour la préparation d'un médicament ayant la propriété d'inhiber la production de TGF α , ce médicament étant destiné au traitement de pathologies humaines ou animales dans lesquelles le TGF α est impliqué, telles que :

- le cancer,
- le psoriasis,
- l'eczéma,
- la formation de chéloïdes,
- la rétinopathie diabétique,
- l'athérosclérose,
- les maladies inflammatoires.

17. Procédé de préparation des composés de formule X tels que définis dans la revendication 1, dans laquelle Y représente -CONHOH (encore désignés ci-après composés de formule XV), caractérisé en ce qu'il est effectué selon le schéma suivant :



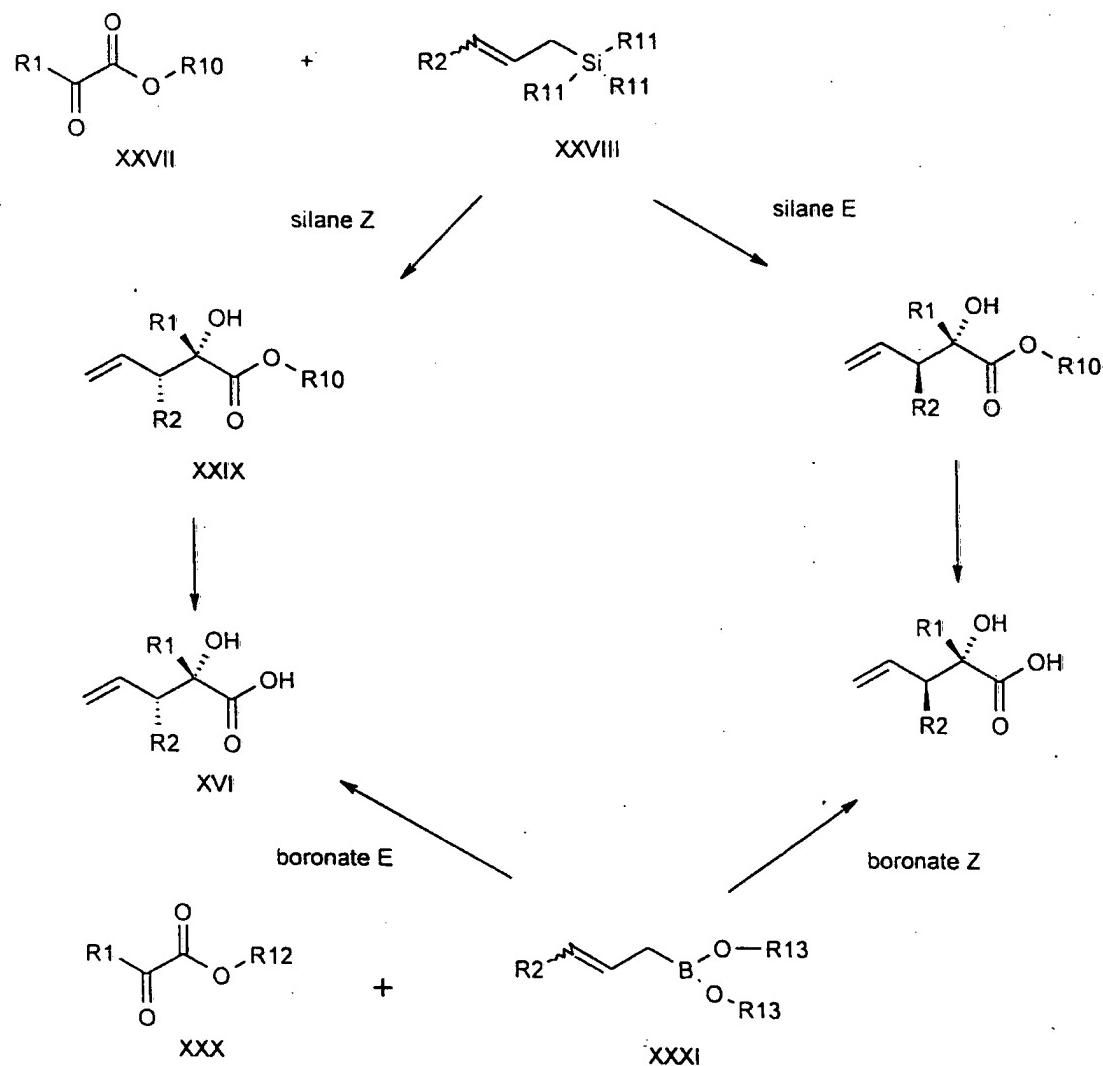
dans lequel :

- l'étape 1 consiste à condenser l'acide α -hydroxysuccinique XII (où R₈ est un groupe protecteur compatible avec les différents éléments de la molécule tel que t-butyle ou benzyle) avec un reste AA-R₃ où AA et R₃ sont tels que définis dans la revendication 1, par une méthode de couplage utilisée en synthèse peptidique et de préférence le PyBop à température ambiante durant 1 à 24 h (dans le cas où R₂ = OH, les alcools peuvent être protégés au préalable avec par exemple un dérivé silylé),
 - l'étape 2 consiste à hydrolyser l'ester XIII obtenu à l'étape précédente en acide carboxylique XIV avec de l'acide trifluoroacétique, notamment à température ambiante dans un solvant tel que CH₂Cl₂ durant 1 à 10 h lorsque R₈ est t-butyle, ou à hydrogénolyser l'ester XIII en acide XIV avec par exemple H₂ Pd/C lorsque R₈ est benzyle (notamment sous pression atmosphérique dans un solvant polaire tel que l'éthanol durant 30 minutes à 10 h),
 - dans l'étape 3, l'acide hydroxamique XV est formé par réaction de l'hydroxylamine, l'hydroxylamine O protégée ou l'hydroxylamine N,O diprotégée, préférentiellement avec l'hydroxylamine O-THP ou l'hydroxylamine O-benzyle (lorsque R₂ est différent d'alkylidène, aryloxyméthyle et hétéroarylthiométhyle) en présence d'un réactif de couplage tel que DCC/HOBt ou WSC/HOBt à température ambiante dans un solvant tel que THF, CH₂Cl₂, ou DMF pendant 1 à 24 h (lorsque R₂ = OH, les alcools sont protégés au préalable avec par exemple TMSCl) ; les hydroxylamines O ou N-O (di)protégées sont ensuite déprotégées suivant la nature du groupe protecteur par exemple en milieu acide pour l'hydroxylamine O-THP (notamment à température ambiante dans un mélange THF-H₂O pendant 1 à 24 h) ou H₂ Pd/C pour

l'hydroxylamine O-benzyle (notamment sous pression atmosphérique dans un solvant polaire tel que l'éthanol pendant 30 minutes à 10 h).

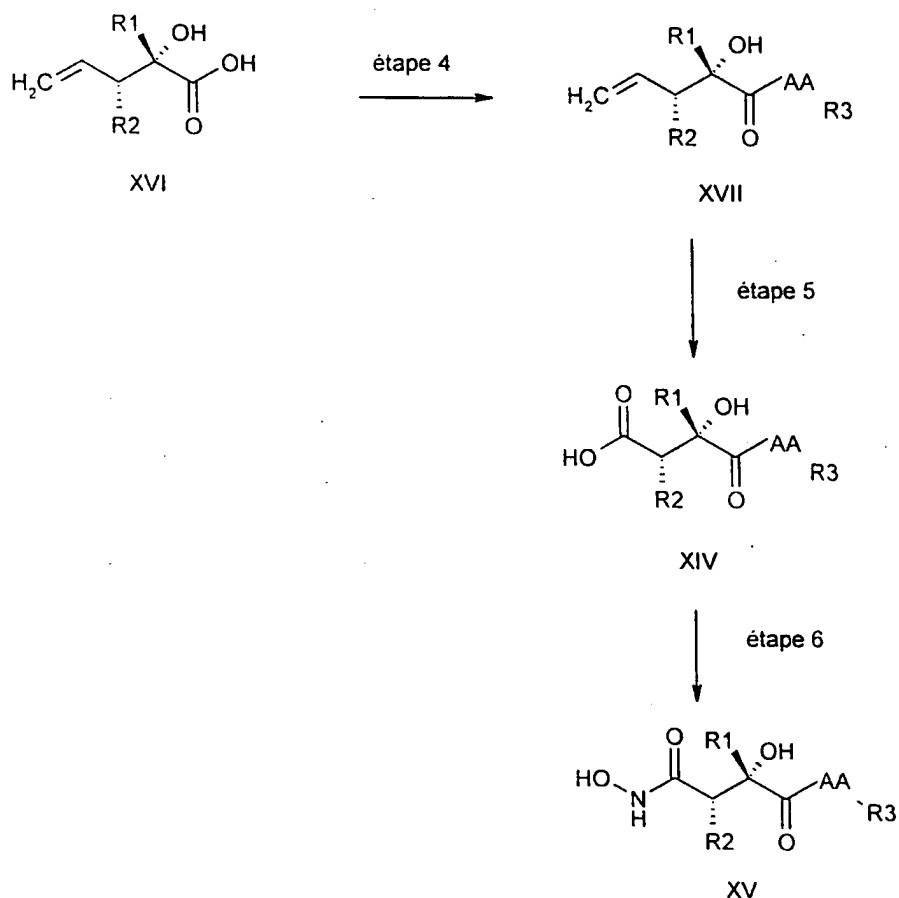
18. Procédé de préparation des composés de formule X tels que définis dans la revendication 1, dans laquelle Y représente -CONHOH (encore désignés ci-après composés de formule XV), sous réserve que R1 n'est pas un groupe hétéroarylalkyle, et que R2 n'est pas un groupe hétéroarylthiométhyle, caractérisé en ce qu'il comprend :

- une réaction d'aldolisation à partir d'un céto-ester XXVII et d'un alcène XXVIII (notamment en présence d'un acide de Lewis tel que SnCl_4 à -80°C dans un solvant tel que CH_2Cl_2 durant 5 minutes à 2 h), ou à partir d'un céto-acide (sous forme de sel de sodium ou triéthylamine) XXX et un d'alcène XXXI (notamment à température ambiante entre 1 et 10 h dans un mélange THF-H₂O) selon le schéma suivant :



dans lequel :

- R₁ et R₂ ont la signification indiquée ci-dessus,
- R₁₀ est un alkyle éventuellement ramifié en C₁-C₁₂, un benzyle ou un composé optiquement pur tel que l'acide mandélique estérifié par un alkyle en C₁-C₃ linéaire ou ramifié, ou un benzyle,
- R₁₁ est un alkyle en C₁-C₃ linéaire ou ramifié, ou un chlore,
- R₁₂ est le sodium ou la triéthylamine,
- R₁₃ est l'hydrogène, un alkyle en C₁-C₃ linéaire ou ramifié ; R₁₃ peut également représenter un enchaînement formant un cycle avec l'atome de bore tel que par exemple le di-isopropyltartrate,
- les réactions sont diastéréosélectives et conduisent aux dérivés de stéréochimie XVI si la double liaison est de géométrie Z pour les composés XXVIII et de géométrie E pour les composés XXXI,
- l'obtention des composés de formule XV susmentionnés étant ensuite effectuée selon le schéma réactionnel suivant :



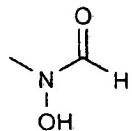
dans lequel :

- les étapes 4 et 6 sont réalisées comme dans les étapes 1 et 3 du schéma réactionnel de la revendication 17 respectivement, et à partir des composés XVI et XIV, ce qui conduit aux composés de formule XVII et XV respectivement,

- l'étape 5 consiste à oxyder la double liaison éthylénique du composé de formule XVII en acide notamment par ozonolyse (par exemple à -60°C dans CH₂Cl₂ jusqu'à obtention d'une coloration bleue persistante) puis oxydation (notamment à température ambiante avec NaClO₂ et NaH₂PO₄ dans tBuOH-H₂O durant 15 h) ou directement par KMnO₄/NaIO₄ (notamment à température ambiante dans un mélange tBuOH-H₂O durant 1 à 10 h), ce qui conduit au composé de formule XIV.

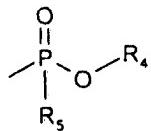
19. Procédé de préparation des composés de formule X tels que définis dans la revendication 1, dans laquelle Y représente :

- -SH, ou
- un groupe de formule



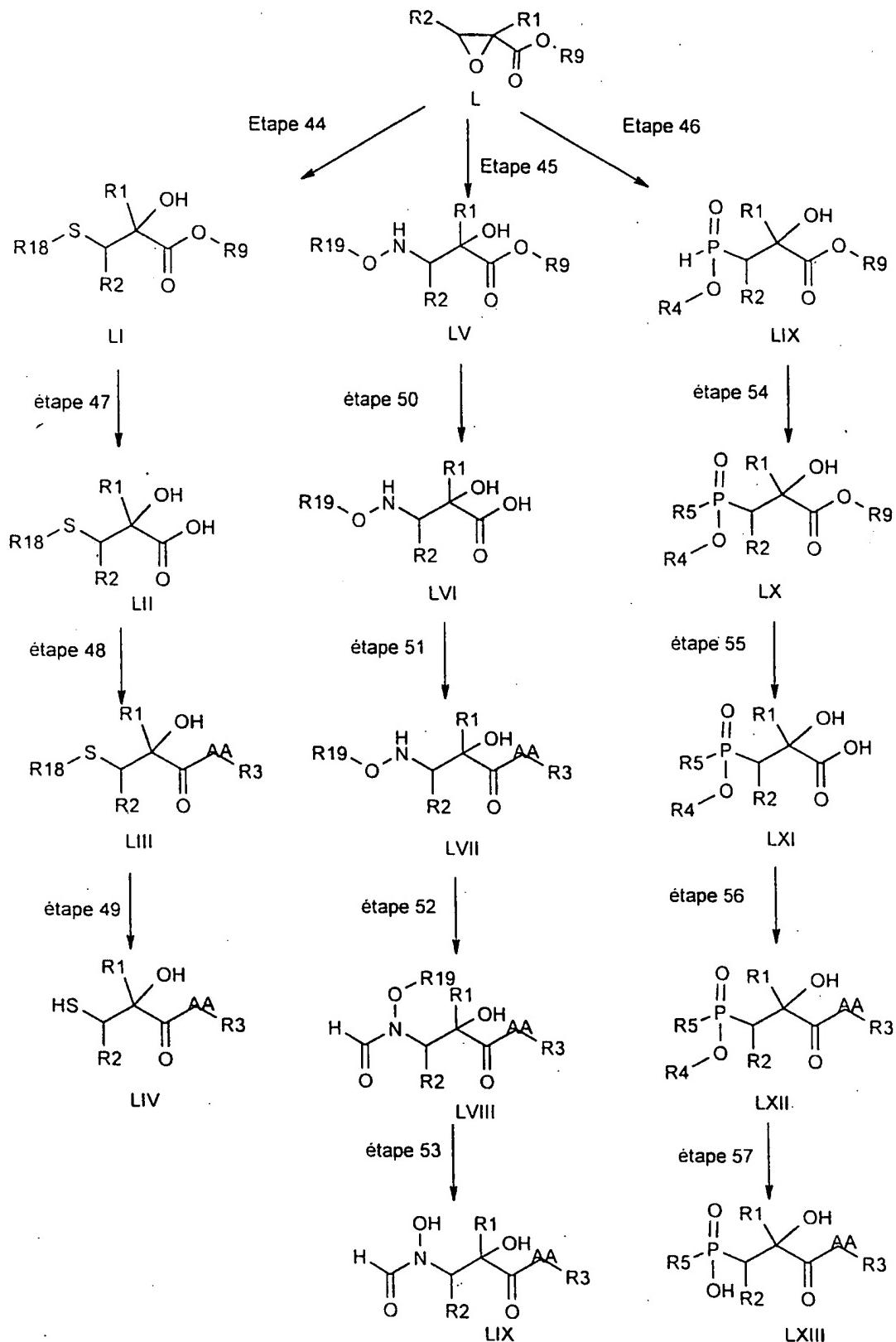
ou

- un groupe de formule



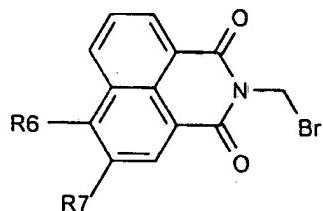
dans lequel R4 et R5 sont tels que définis dans la revendication 1,

ledit procédé étant effectué selon le schéma suivant :



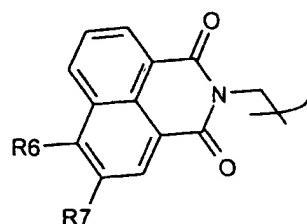
dans lequel :

- l'étape 44 consiste à ouvrir un époxyde de formule L dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis dans la revendication 1, et R₉ est un groupe protecteur d'acide carboxylique, notamment un reste benzyle sensible à l'hydrogénolyse catalytique, cette ouverture de l'époxyde L étant effectuée par un nucléophile par exemple un thiol protégé par un groupe R₁₈ compatible avec R₉, par exemple un benzyle dans le méthanol durant 1 h à 60°C,
- l'étape 47 consiste à déprotéger l'ester LI, par exemple avec de l'acide trifluoroacétique comme précédemment,
- l'étape 48 est identique à l'étape 1 du schéma réactionnel de la revendication 17, et réalisée à partir du composé LII obtenu à l'étape précédente,
- l'étape 49 consiste à déprotéger le soufre par exemple avec du sodium dans l'ammoniac liquide, notamment à -60°C durant 5 à 15 minutes,
- l'étape 45 consiste à ouvrir l'époxyde L par de l'hydroxylamine protégée telle que définie dans l'étape 3 du procédé selon la revendication 17 (avec, par exemple, R₁₉ = benzyle ou THP),
- l'étape 50 consiste à déprotéger l'ester LV par une méthode compatible avec R₁₉,
- l'étape 51 est identique à l'étape 48, et réalisée à partir du composé LVI obtenu à l'étape précédente,
- l'étape 52 consiste à faire réagir l'hydroxylamine LVII avec de l'acide formique et de l'anhydride acétique, notamment à une température d'au moins 100°C durant 1 à 15 h,
- l'étape 53 consiste à cliver R₁₉ sur le composé LVIII avec par exemple H₂ Pd/C ou HCl 1N dépendant de la structure de R₁₉ comme précédemment,
- l'étape 46 consiste à ouvrir un époxyde L par de l'acide hypophosphoreux de formule H₃PO₂ puis esterification avec un agent de couplage tel que DCC et un groupe R₄OH dans lequel R₄ est tel que défini dans la revendication 1, en présence par exemple de triméthylorthoformate et de tétraméthylguanidine à température ambiante pendant 5 h,
- l'étape 54 consiste à traiter le composé LIX avec un composé de formule :



(préparé selon les méthodes décrites dans la littérature) dans laquelle R₆ et R₇ sont tels que définis ci-dessus, notamment dans CH₂Cl₂ en présence de bis triméthylsilyle acétamide à température ambiante pendant 5 h,

ce qui conduit à l'obtention du composé de formule LX dans laquelle R₅ représente :



- l'étape 55 consiste à cliver l'ester R₉ par une méthode compatible avec R₄ comme précédemment.
- l'étape 56 est identique à l'étape 48, et réalisée à partir du composé LXI obtenu à l'étape précédente,
- l'étape 57 consiste à cliver le groupe R₄ du composé LXII obtenu à l'étape précédente, par exemple, à l'aide de NaI dans l'acétone au reflux durant 15 h.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/00801

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C259/06 C07C323/41 C07D209/26 A61K31/16 A61K31/40

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>A. K. GHOSE ET AL: "Determination of pharmacophoric geometry for collagenase inhibitors using a novel computational method and its verification using molecular dynamics, NMR, and X-ray crystallography" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 117, no. 16, 1995, pages 4671-4682, XP002051616 DC US cited in the application see page 4671; example IX --- -/-</p>	1,13

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 September 1998

Date of mailing of the international search report

21/09/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/00801

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	R. P. ROBINSON ET AL: "Inhibitors of MMP-1: an examination of P1' Ca gem-disubstitution in the succinamide hydroxymate series" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 14, 1996, pages 1719-1724, XP002051617 cited in the application see page 1719; examples 5,6 ---	1,13
A	B. J. BROUGHTON ET AL: "Studies concerning the antibiotic Actinomycin. Part VIII. Structure-activity relationships in the actinonin series" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., no. 9, 1975, pages 857-860, XP002051618 LETCHWORTH GB see page 859; example 19 ---	1
A	WO 97 03966 A (BRITISH BIOTECH PHARMACEUTICALS) 6 February 1997 see claim 1 ---	1,13
A	EP 0 613 883 A (YAMANOUCHI) 7 September 1994 see claims 1,8 ---	1,13
P,X	S. BAILEY ET AL: "Hydroxamate-based inhibitors of low affinity IgE receptor(CD23)processing" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 8, no. 1, January 1998, pages 23-28, XP002076276 see page 23; example 24; table I ---	1,13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat'l Application No

PCT/FR 98/00801

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9703966	A	06-02-1997	AU	2986295 A		18-02-1997
EP 613883	A	07-09-1994	JP	5125029 A		21-05-1993
			US	5442110 A		15-08-1995
			AU	2799792 A		07-06-1993
			CA	2122046 A		13-05-1993
			CN	1073166 A		16-06-1993
			WO	9309090 A		13-05-1993
			US	5473100 A		05-12-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 98/00801

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07C259/06 C07C323/41 C07D209/26 A61K31/16 A61K31/40

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07C C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>A. K. GHOSE ET AL: "Determination of pharmacophoric geometry for collagenase inhibitors using a novel computational method and its verification using molecular dynamics, NMR, and X-ray crystallography" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 117, no. 16, 1995, pages 4671-4682, XP002051616 DC US cité dans la demande voir page 4671; exemple IX</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1,13

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 septembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/09/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Voyiazoglou, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demandeur	Internationale No
PCT/FR 98/00801	

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	R. P. ROBINSON ET AL: "Inhibitors of MMP-1: an examination of P1' Ca gem-disubstitution in the succinamide hydroxymate series" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 14, 1996, pages 1719-1724, XP002051617 cité dans la demande voir page 1719; exemples 5,6 ---	1,13
A	B. J. BROUGHTON ET AL: "Studies concerning the antibiotic Actinomycin. Part VIII. Structure-activity relationships in the actinonin series" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., no. 9, 1975, pages 857-860, XP002051618 LETCHWORTH GB voir page 859; exemple 19 ---	1
A	WO 97 03966 A (BRITISH BIOTECH PHARMACEUTICALS) 6 février 1997 voir revendication 1 ---	1,13
A	EP 0 613 883 A (YAMANOUCHI) 7 septembre 1994 voir revendications 1,8 ---	1,13
P,X	S. BAILEY ET AL: "Hydroxamate-based inhibitors of low affinity IgE receptor(CD23)processing" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 8, no. 1, janvier 1998, pages 23-28, XP002076276 voir page 23; exemple 24; tableau I -----	1,13

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demand International No

PCT/FR 98/00801

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9703966 A	06-02-1997	AU	2986295 A	18-02-1997
EP 613883 A	07-09-1994	JP	5125029 A	21-05-1993
		US	5442110 A	15-08-1995
		AU	2799792 A	07-06-1993
		CA	2122046 A	13-05-1993
		CN	1073166 A	16-06-1993
		WO	9309090 A	13-05-1993
		US	5473100 A	05-12-1995



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 259/06, 323/41, C07D 209/26, A61K 31/16, 31/40		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/47863 (43) Date de publication internationale: 29 octobre 1998 (29.10.98)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00801</p> <p>(22) Date de dépôt international: 21 avril 1998 (21.04.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/04971 22 avril 1997 (22.04.97) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): LABORATOIRES JACQUES LOGEAIS [FR/FR]; 71, avenue du Général de Gaulle, F-92137 Issy-les-Moulineaux Cedex (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): JEANPETIT, Christian [FR/FR]; 16c, rue François Debergue, F-78380 Bougival (FR). PRIGENT, Didier [FR/FR]; 9 bis, rue du Royaume, F-91440 Bures sur Yvette (FR). SETTEMBRE, Pierre-André [FR/FR]; 14, rue Jean Macé, F-78800 Houilles (FR). TRANCART, Marie-Michèle [FR/FR]; 3, avenue du Lycée, F-78960 Voisins le Bretonneux (FR).</p> <p>(74) Mandataires: DEMACHY, Charles etc.; Grosset-Fournier & Demachy S.a.r.l., 103, rue La Fayette, F-75481 Paris Cedex 10 (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i></p>	
<p>(54) Title: AMINO ACID DERIVATIVES INHIBITING EXTRACELLULAR MATRIX METALLOPROTEINASE AND TNF ALPHA RELEASE</p> <p>(54) Titre: DERIVES D'AMINO-ACIDES INHIBITEURS DES METALLOPROTEASES DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE ET DE LA LIBERATION DU TNF α</p>			
<p style="text-align: center;"> (X) </p>			
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns compounds of general formula (X) in which Y represents in particular $-\text{CONHOH}$, R_1 represents in particular a C_3-C_{16} linear or branched or C_3-C_6 cyclized alkyl chain, R_2 represents in particular a C_1-C_5 alkyl group, AA represents an amino acid, or an amino acid sequence, and R_3 represents in particular a group of formula $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{SCH}_3$. The invention also concerns the pharmaceutical compositions containing them, and the methods for obtaining them.</p>			
<p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention a pour objet les composés de formule générale (X) dans laquelle Y représente notamment $-\text{CONHOH}$, R_1 représente notamment une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée en C_3 à C_{16}, ou cyclisée en C_3 à C_6, R_2 représente notamment un groupe alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, AA représente un acide aminé, ou un enchaînement d'acides aminés, et R_3 représente notamment un groupe de formule $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{SCH}_3$, les compositions pharmaceutiques les contenant, ainsi que leurs procédés d'obtention.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KR	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizstan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						